

vanguardia veterinaria

.com.mx

• **¿ORAL O INTRANASAL?
VACUNACIÓN CONTRA
BORDETELLA BRONCHISEPTICA.**

• **EL PROCESO DE LA OSTEOARTRITIS.
EL PAPEL DE LA INFLAMACIÓN EN
SU DESARROLLO.**

• **LOS GATOS NO SON
PERROS PEQUEÑOS
DESDE EL PUNTO DE VISTA
DERMATOLOGICO
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**

• **TERAPÉUTICA DE ANTICUERPOS
MONOCLONALES EN
DERMATOLOGÍA VETERINARIA.**

• **DIAGNÓSTICO DE
LABORATORIO DEL
MOQUILLO CANINO.**

• **LAS INFECCIONES PARASITARIAS
COMO CAUSAS PRIMARIAS DE LAS
GASTROENTERITIS EN PEQUEÑOS
ANIMALES.**

• **POLIMODAL ANESTESIA CON
DEXMEDETOMIDINA.**

• **IMPACTO DE LA PANDEMIA COVID-19
EN LA SALUD EMOCIONAL
DE LOS PERROS.**



No. de Suscriptores

15, 947 MVZ's

Auditado Norma CIM

vanguardiaveterinaria.com.mx

Actualice sus datos



REGRESO A LO NATURAL
100%
20
100%
TRUE BACK TO NATURE

Simply Wholesome

PÍDELO EN TU VETERINARIO DE CONFIANZA



BACK
20

NATURE

ALIMENTO HOLÍSTICO PARA PERRO



Busca nuestros productos de la línea completa.



grandpet.com | @f



Portada
Edición 101
Septiembre Octubre 2020

ISSN 2007-557X



vanguardia veterinaria

Revista Bimestral especializada en clínica de pequeñas especies



Edición No.101

Septiembre Octubre 2020
Contenido

Consejo Directivo Arterial S.A. de C.V.

Editor MVZ Fernando Domínguez Bernádez
editor@arterial.com.mx

Consejo Editorial MVZ Carlos Santoscoy Mejía
Académico del HMVPE UNAM
Ortopedia y Neurología

MVZ Lourdes Arias Cisneros
Académico del HMVPE UNAM
Imagenología

Dr José Antonio Ibancoyichi Camarillo
Presidente del Colegio Mexicano de Anestesiología y Analgesia Veterinaria

Director Publicidad Lic. Joaquín Guido Mantey
joaquin@arterial.com.mx
+52 (55) 5989-3604

Administración C.P. Samuel García Lira
contables19@gmail.com

Arte & Diseño Lic. Jonathan Mora Bautista
Lic. Leslie Oropeza G
digital@arterial.com.mx
+52 (55) 7825-9843

Suscripciones Moisés Cabrera Ramírez
suscripciones@arterial.com.mx
+52 (55) 7825-9843

Vanguardia Veterinaria, Año 17 Número 101 Septiembre Octubre 2020. Es una publicación bimestral editada por Arterial, S.A. de C.V. Calle Niebla No. 2 Torre Palma Int. 108. Col. Ampliación Vista Hermosa, Tlalnepantla, Edo México, C.P. 54080. Tel. 55.7825-9842. www.vanguardiaveterinaria.com.mx

Editor responsable Lic. Joaquín Raúl Guido Mantey. Reserva de derechos al uso exclusivo No. 04-2017-013114040000-102 otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor, Licitud de Título y Contenido No. 16859 Exp. CCPRI/3/TC/17/20770. Permiso SEPOMEX No. PP09-02067. Revista Suscrita en LATINDEX con estatus vigente.

Impreso por Grupo Gráfico Editorial S.A. de C.V. Calle B No. 8 Parque Industrial Puebla 2000 C.P. 72225 Puebla, Pue. Este número se terminó de imprimir el 27 de Agosto del 2020. Con un tiraje de 15,947 ejemplares.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación. Cualquier explicación sobre los contenidos o material gráfico rogamus a los lectores que los haga directamente con el autor responsable a su correo electrónico. Las firmas del editor sobre las pruebas de color, no indican su aprobación sobre lo aseverado por el autor. La firma sólo se hace con fines de aprobar su proceso de impresión. Los lectores tienen derecho de réplica siempre y cuando los autores lo acepten y contestaran de acuerdo a su criterio. Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos o imágenes de la publicación sin previa autorización del Instituto Nacional del Derecho de Autor.

Impreso en México. Tiraje: 16,000 ejemplares. Suscriptores: +15,947

06

Los gatos no son perros pequeños “Desde el punto de vista dermatológico” Revisión Bibliográfica.
Porfirio Trápala Arias.

Médico Veterinario en Ciencias Animales.
Diplomate Latin American College Dermatology Veterinary.

20

Tipos de alimentos para mascotas y sus diferencias.
MVZ. Paula M. Trejo Valadez.¹ QA, PhD. Myrna Olvera.²

¹Investigador en Nutrición de Mascotas.
ptrejo@gponutec.com
²Investigador de Aditivos e Integredientes Funcionales.
molvera@gponutec.com

34

Polimodal Anestesia con Dexmedetomidina.
Dr. Anestesia Ped. Rafael Argueta López.
Dr. Anestesia Ped. Rafael Argueta García

44

Diagnóstico de Laboratorio del Moquillo Canino
MVZ. Luis Antonio Calzada Nova.
MVZ. Leticia Vázquez Manríquez.

Laboratorio Dac Novis

52

¿Oral o Intranasal? Vacunación contra Bordetella bronchiseptica.
MVZ. Erick García
MVZ. Emilia Tobías

60

Prescripción “Extra-etiqueta” (off-label) de medicamentos para su uso en animales en México. Situación controvertida.
Marco Antonio De Paz Campos

Dr. en Ciencias con Especialidad en Farmacología (CINVESTAV)
FESC-UNAM. depaz_0@hotmail.com

64

Terapéutica de Anticuerpos Monoclonales en Dermatología Veterinaria.
Laura Reyes Clímaco.

Sección de Dermatología en Dermavet Hospital Veterinario, Ciudad de México, México.

70

Las infecciones parasitarias como causas primarias de las gastroenteritis en pequeños animales.
MVZ Stella da Fonseca Rosa.

Analista Técnico en la Unidad de Negocios de Animales de Compañía
stella.rosa@ourofino.com

74

El proceso de la Osteoartritis. El papel de la inflamación en su desarrollo.
M en C MVZ Angel Jiménez García de León.

Gerente Técnico de Pequeñas Especies
Vetoquinol de México, SA de CV.
angel.jimenez@vetoquinol.com

Gracias a los Colaboradores de la Edición 101



MVZ Porfirio Trápala Arias

Médico Veterinario en Ciencias Animales

Diplomate Latin American College Veterinary Dermatology

Miembro de la Sociedad Latinoamericana y europea de Dermatología Veterinaria.

Ex Vicepresidente Sociedad Latinoamericana de Dermatología Veterinaria SLDV.

Autor y coautor de múltiples artículos relacionados a la dermatología veterinaria.

25 años de experiencia en Dermatología

Ex profesor de inmunología en el CEU en Monterrey, N.L.

Ex profesor de cirugía en perros y gatos en la UANL

Práctica privada exclusiva en dermatología en Monterrey N.L. y Cancún, Q. Roo. Mexico

A participado en proyectos como talleres y ponencias online

Ponente en diversos congresos Nacionales e Internacionales

Director de la Clínica DermatoVet en Monterrey y Mundo Animal en Cancún.

porfiriotrápala@yahoo.com.mx



GC Vets

Equipo. Imagenología e Instrumental

Sistema de Rayos X KRONE

Mx 30 kW 125 kv/300mA

Incluye software veterinario con panel digital de interfaz

Mesa Flotante de 360°



Equipo de RX Corix

Distancia

Nominal: foco-receptor de imagen 67 cm. (26") para cassettes de 8" x10".

79 cm. (31") para cassettes de 10" x12". 115 cm. (45") para cassettes de 14" x 17".

Rango

DE TIEMPOS DE EXPOSICIÓN: 0,03 a 3,00, con resolución de 0.01. y retardo de 0.23 s. para el precalentamiento de tubo RX.

Opción 1

Pago de contado

\$54,098.44 MXN

No Incluye envío

Opción 2

Enganche

\$20,000 MXN

+ 12 Mensualidades sin Intereses

\$3,517.77 MXN

PAGOS EN LÍNEA
100% SEGURO



www.gcvets.com.mx



Precio Normal

\$20,235.60 MXN

Pago de Contado

\$17,200.26 MXN

Pago a 12 Meses Sin Intereses + Envío Gratis

\$1,686.30 MXN



Precio Normal

\$17,568.00 MXN

Pago de Contado

\$14,932.80 MXN

Pago a 12 Meses sin Intereses + Envío Gratis

\$1,464.30 MXN



Con luz LED

Precio Normal

\$6,996.00 MXN

Pago de Contado

\$5,947.00 MXN

Pago a 12 Meses sin Intereses + Envío Gratis

\$583.00 MXN



Sin luz LED

Precio Normal

\$5,544.00 MXN

Pago de Contado

\$4,712.40 MXN

Pago a 12 Meses sin Intereses + Envío Gratis

\$462.00 MXN



GC Vets

Equipo. Imagenología e Instrumental

Los gatos no son perros pequeños

“Desde el punto de vista dermatológico”

Revisión Bibliográfica.

PALABRAS CLAVE > Dermatitis > prurito > dermatología > revisión bibliográfica

Porfirio Trápala Arias.

Médico Veterinario en Ciencias Animales.

Diplomate Latin American College Dermatology Veterinary.

Introducción

Durante algún tiempo, la dermatología felina ha sido la “cenicienta” de las enfermedades de la piel en animales de compañía, un poco más que una extensión de la dermatología canina. Los temas de felinos eran casi los últimos en los programas de las conferencias y se entregaban al presentador menos importante. Esto ha cambiado rotundamente ya que en la actualidad existen congresos especializados en esta especie. Esto pasaba y era comprensible porque vemos mucho más perros que gatos con problemas dermatológicos. Sin embargo, vemos muchos más gatos que caballos y la dermatología equina ha ocupado en los últimos años grandes secciones de conferencias internacionales incluso en la impresión de libros especializados. Los caballos son valiosos, pero los gatos sin duda son un gran complemento. Otra razón por la que vemos menos gatos es que los perros son mucho más extravagantes en su manera de manifestar el prurito.

Despiertan a sus dueños con el ruido de sus rascados o chupándose las manos sin cesar y algunos golpeando las camas de tanto frotarse. En cambio los gatos son mucho más reservados. Después de todo, cuando me gradué de la escuela de veterinaria, la alopecia felina se consideraba una enfermedad endocrina, en lugar de una limpieza excesiva dentro del armario. Ahora sabemos que es un patrón de reacción cutánea.

Aunque he mencionado que la dermatología felina ha sido poco más que una extensión de la dermatología canina, se han tomado medidas para remediar esto. Danny Scott, el eminente dermatólogo estadounidense, publicó tres monografías sobre dermatología felina. (Scott, DW 1980, 1987 y 1990). La perspectiva europea del gato ha sido escrita por Guaguere y Prelaud con su guía práctica de dermatología felina publicada en 1999. En el Congreso Mundial de Dermatología llevado a cabo en Hong Kong tuvo un lleno completo en las conferencias sobre temas de dermatología felina. Sin embargo, en comparación con el espacio y el examen detallado dado a la enfermedad de la piel equina, los temas felinos en su mayor parte fueron listados muy superficialmente, presentando las enfermedades en relación con las partes del cuerpo: dermatosis faciales, trastornos pinnales y enfermedades de las patas y uñas. No hubo una exploración sistemática de la dermatología felina o las formas en que los gatos difieren de los perros en términos dermatológicos. Parte de esta revisión bibliográfica es examinar algunas de estas diferencias entre estas dos especies desde un punto de vista dermatológico.

¿Por qué vemos menos casos dermatológicos en gatos que en perros?

La población de gatos en los E.U. Es aproximadamente un 25% mayor (67 millones de perros frente a 84 millones de gatos) entonces ¿Por qué hay menos casos dermatológicos de felinos? Los dermatólogos somos una especie peculiar ya que tenemos que ser unos grandes detectives. Los gatos ocultan muchos sus signos clínicos debido a su naturaleza normalmente equitativa y creo que una de las razones por la que vemos menos gatos que perros es que no nos alentamos demasiado. Como dermatólogo, ¿por qué querrías involucrarte en el tratamiento de un gato para la enfermedad de la piel?. Las enfermedades de los gatos parecen tener una de las cuatro presentaciones: dermatitis miliar, alopecia autoinducida, placa eosinofílica o excoriaciones ulceradas. Además, los gatos tienen pocas presentaciones relacionadas con la raza, a excepción de los persas de cara sucia, que los dermatólogos pueden usar como marcadores útiles para la enfermedad.

Algo que es muy importante, los gatos pasan en cuestión de minutos de no tener ninguna enfermedad o una enfermedad leve a una exudación y excoriaciones con

sangre. En ellos no existe una etapa intermedia y tampoco meses de enfermedad crónica o de bajo grado.

Debido al enfoque secreto del gato con prurito, las historias de los propietarios con problemas dermatológicos felinos son casi inútiles.

Puedes pedirle al dueño de un perro con cierta expectativa de precisión que evalúe el prurito de su animal. Esta evaluación a menudo forma la base de la parte de “respuesta al tratamiento” del procedimiento de diagnóstico y es una piedra angular de la dermatología canina. Entonces ¿De qué sirve preguntarle al dueño de un gato cuando ni siquiera sabe que su animal es pruriginoso?. Y ese animal normal puede volverse intensamente anormal tan rápido. Y finalmente, el horror de los horrores es cuando haces un diagnóstico y el gato es imposible de encontrarlo porque sale de la casa. Ahora viendo este panorama es inaceptable para los dermatólogos mandar nuestro sello distintivo a los clientes que es casi siempre una colección de tabletas de colores, blancas, verdes, amarillas y rosadas. Los dueños de gatos simplemente no aceptarán esto porque saben que ni siquiera pueden dar una pastilla a su mascota. Eso es frustrante para los dueños de gatos.

Muchos veterinarios han creado ideas maravillosas para disfrazar los medicamentos pero los gatos de este siglo ya saben todas las artimañas que utilizamos los veterinarios y muchas veces tenemos que utilizar medicamentos de largo alcance.

“En ellos no existe una etapa intermedia y tampoco meses de enfermedad crónica o de bajo grado.”

Por lo tanto, los gatos se presentan con menos frecuencia que los perros por problemas de piel. ¿Podría esto significar además del hecho de que no los alentamos a visitar, que tienen menos enfermedades de la piel que los perros? pareciera que sí, particularmente ahora que los buenos métodos de control de pulgas han reducido la incidencia estacional de la dermatitis alérgica por picadura de pulga y otras enfermedades ectoparasitarias. Ciertamente, en la práctica de la derivación, la sensibilidad a las pulgas y la irritación de las pulgas surge con mucha menos frecuencia de lo que solía ser, tanto en gatos como en perros. Para los gatos, gran parte de su hipersensibilidad se relaciona con ectoparásitos, y mucho menos como resultado de una enfermedad atópica. Una encuesta de finales de 1980 encontró que las presentaciones de pulgas y otros ectoparásitos representaban más del 30% de las dermatosis felinas, mientras que la atopia era inferior al 5%. (Scott y Paradis, 1990). Ahora sabemos que el síndrome atópico y las alergias alimenticias son otras hipersensibilidades también frecuentes en los gatos. ▶▶



Léalo en web



La enfermedad atópica canina es una presentación clínica bien descrita que generalmente se reconoce fácilmente, con ciertas razas con predisposición genética.



Por lo general, involucra partes específicas y predecibles del cuerpo como: orejas, cara y pies y ocurre entre la edad de 1 a 3 años. Las pruebas para identificar los alérgenos causantes de la alergia son relativamente sencillas ya sea con pruebas intradérmicas o con serología de IgE. En cambio la dermatitis atópica felina "Catopy", hay pocos parámetros clínicos consistentes. Un artículo reciente intentó establecer si una de las cuatro presentaciones clínicas podría usarse como marcador de enfermedad atópica. Encontraron que además, la identificación de alérgenos en la atopia felina está llena de problemas. La dificultad de las pruebas intradérmicas de los gatos ha llevado a un enfoque en el que inmediatamente después de la prueba inyectaban un tinte oftálmico de fluoresceína y luego leían la prueba bajo una luz UV. Aunque esto ayuda, hace que todo el régimen de pruebas intradérmicas sea más engorroso y laborioso en esta especie. En el congreso mundial en Hong Kong, Doug DeBoer presentó un póster que mostraba que los gatos normales tenían serología de IgE tan variable como los gatos hipersensibles. La IgE felina es mucho más problemática que los perros.



Pero en el 2005 se demostró la presencia de IgE específica al ácaro del polvo en gatos normales y gatos con una enfermedad alérgica (K. Taglinger et al, Immunology and Immunopathology 105). En el 2009 se escribe la relevancia de la IgE en las alergias en gatos (Carol R. Vet Immunology and immunopathology 105), y hasta el 2012 se escribió un artículo sobre los factores que afectan la IgE específica en gatos (S. Belanova. The Canadian of Veterinary Research). En el 2010 se escriben



Figura 1. Gato con lesiones costrosas en el cuello y cara por Dermatitis Atópica Felina.

los criterios de Favrot para el diagnóstico de la dermatitis atópica canina y paralelo este mismo autor establece los criterios diagnósticos frente a una enfermedad alérgica en los gatos (Favrot, Vet Dermat, 2010).

En el año 2014 se publica un estudio retrospectivo de 45 casos de gatos con dermatitis atópica felina (2001-2012) donde el 57% de estos gatos tuvieron una buena respuesta a la inmunoterapia alérgica específica (Philip A. Ravens, Vet Dermat, 2014).

Los gatos tienen una incidencia mucho menor de enfermedad cutánea relacionada con el sistema endocrino. El hipotiroidismo, es el favorito en la dermatología canina, es prácticamente desconocido en los gatos, excepto después del tratamiento para el hipertiroidismo. Del mismo modo, el hiperadrenocorticismismo es poco frecuente en el gato.

En una encuesta realizada por Scott y Paradis, esas dos enfermedades endocrinas representaron el 6.1% de las dermatosis caninas y no representaron en absoluto a las dermatosis felinas. En la actualidad no hay demasiados artículos de hipotiroidismo en gatos solamente: Rand Js, et al, Vet Internal Med. 1993, Blais SL et al. J Feline Med Surg, 2010 y Galgoro M et al, J Vet Intern Med, 2014 y en el 2015 se reporta el primer caso de un gato con hipotiroidismo que presen-



Figura 2. Felino con Hiperadrenocorticismismo nótase el abdomen pendulante y la alopecia bilateral. Foto: Cortesía Pascal Prelaud (Francia).

taba signos clínicos de un gato aburrido, letargia, estatura pequeña, pelo desaliñado con 12 meses de edad y que respondió favorablemente a la administración de levotiroxina (Mark Peterson, Journal of Feline Medicine and Surgery, 2015).

¿Los gatos tienen pioderma superficial?

Se puede pensar que una de las razones por las que vemos menos gatos que perros es porque no tienen piodermas superficiales o profundas tan a menudo como en los perros. Sin olvidar que los abscesos por mordidas entre gatos son mucho más frecuente en esta especie que en los perros. Ciertamente, este punto de vista ha sido promovido por algunos dermatólogos respetados. En cierto nivel esto puede ser cierto, la piel del gato proporciona una mejor función de su barrera epidérmica que la piel de un perro que tiene una mayor predisposición a pliegues húmedos, superficies de contacto y foliculitis bacterianas. Sin embargo, hay evidencia de que cuanto más se mire la piel, más probable será que encuentre evidencia de pioderma superficial. Hasta el día de hoy los estudios en la barrera cutánea son muchísimos más en la dermatología de los perros y hasta el momento no existe ningún estudio de la disfunción de la barrera cutánea en gatos.

En el 2007, Linda Vogelnest presentó una serie de 27 casos de pioderma superficial en gatos, así como una revisión de la literatura. Estos 27 casos representaron el 25% de los 108 gatos que su servicio de referencia de dermatología había visto desde enero de 2004 hasta enero del 2007. El diagnóstico de pioderma bacteriana superficial se basó en las lesiones clínicas consistentes con pioderma y evidencia citológica de neutrófilos y bacterias intracelulares (*fagocitosis*) en la superficie de la piel. Esta es una prevalencia mucho más alta que el 2-4% reportado previamente en la práctica de la derivación dermatológica.



Figura 3. Dermatitis miliar en un gato por alergia a la picadura de la pulga.

El prurito fue una característica muy consistente de este estudio y se informó en más del 90% de los casos, y los propietarios lo calificaron de moderado a severo en más del 80% de los casos. Esto está en marcado contraste con informes anteriores donde el prurito era una característica menos constante de la pioderma felina. Se

sospechaba que la enfermedad subyacente primaria era una hipersensibilidad en casi el 90% de sus casos, y se diagnosticaba como dermatitis atópica en aproximadamente el 56%, hipersensibilidad a las pulgas en el 23,3% y reacción adversa a los alimentos en el 3,7%. En el 15% de los casos no hubo diagnóstico firme. Los 15 gatos con prurito severo tenían una hipersensibilidad subyacente y 10 de ellos tenían atopia. Por lo tanto, en los gatos, como en los perros, la infección bacteriana, ya sea en forma de sobrecrecimiento bacteriano o como pioderma bacteriana superficial, es una secuela importante de la atopia, y a menudo agrega su propio nivel de prurito similar a lo sucede en perros.

De la revisión de la literatura que hizo Vogelnest, descubrió que no se informan criterios de diagnóstico claros para la pioderma felina, pero se ha propuesto basar un diagnóstico en hallazgos citológicos, con neutrófilos y bacterias intracelulares presentes igual que en el perro.

La biopsia de piel "es una herramienta a menudo descuidada pero valiosa para el diagnóstico de pioderma canina" (Hodgson, 2007) y que sería igualmente útil en el diagnóstico de pioderma felina. Vogelnest descubrió que las lesiones de la pioderma superficial felina eran con frecuencia multifocales (aproximadamente 78%) y con mayor frecuencia en la cara, el abdomen ventral y en el cuello.

Las lesiones no específicas que se informaron con mayor frecuencia se incluyeron alopecia, úlceras y eritema, con poca presencia de pápulas y pústulas ausentes. Esto está muy claro con la situación de los perros. También contrasta con informes anteriores sobre la pioderma felina que indicaban que la presentación más común de la pioderma es una erupción pápular con costra (*dermatitis miliar*) sobre la cabeza y el cuello, o sobre el dorso (Scott et al 2001).

Varios estudios en la revisión de la literatura analizaron aislamientos bacterianos de piel felina normal y anormal, la mayoría utilizando hisopos estériles para cultivo de *Staphylococcus spp*, tanto coagulasa positivo como coagulasa negativo y fueron los más comúnmente implicados, seguidos de *Streptococcus* y *Pasteurella*. Sin embargo en la mayoría de los estudios no especificaron si había pioderma juzgada por la citología o la histopatología. Por lo tanto, los resultados del cultivo pueden haber reflejado en parte la flora bacteriana cutánea felina normal, y no necesariamente las especies patógenas asociadas con la pioderma felina. Ahora sabemos que el *Staphylococcus pseudintermedius* es el principal responsable de los piodermas en gatos y perros. ▶

En los casos de Vogelnest, se identificaron cocos intracelulares en todos los gatos. Había bacilos intracelulares también en cuatro gatos. Se usó una variedad de antimicrobianos para tratar la pioderma, y la mayoría fueron efectivos, aunque aproximadamente el 15% de los casos respondieron mal y aproximadamente el 44% fueron recurrentes.

La relevancia clínica es que la pioderma es más común en dermatología felina de lo que esperamos, y siempre debe verificarse y tratarse, especialmente en casos con prurito severo. Debe sospecharse una hipersensibilidad subyacente. Los gatos comparten esta característica con los perros.

Los gatos son más susceptibles a las infecciones por hongos

Los dermatofitos son hongos que tienen la capacidad de invadir estructuras queratinizadas, como las capas superficiales de la piel, el pelo y las uñas; causando una infección cutánea superficial que llamamos dermatofitosis. Si bien los gatos pueden ser menos propensos a las infecciones bacterianas, parecen ser particularmente más propensos a la dermatofitosis (Moriello, 2009) con más del 90% de las infecciones atribuidas para *Microsporum canis*. La *Malassezia spp* aunque es del reino fúngico, es una levadura y tiene un estilo de vida muy diferente al igual que su reproducción sexual (hongos esporulados, yemas de levadura) y su forma de infectar la piel. *Malassezia spp* utiliza el microclima alterado de la piel causado por otras enfermedades para "crecer demasiado" de la misma manera que lo hacen las bacterias.

Las enfermedades primarias que causan aumento en la humedad, alteración de los lípidos de la superficie o alteración del estrato córneo le dan a la *Malassezia spp* el punto de apoyo que necesita y la susceptibilidad a la infección que le permite crecer demasiado.



Figura 4. Lesión anular por Dermatofitosis en un persa.

Dado que *Malassezia pachydermatis* es lipofílica, cualquier enfermedad que aumente los lípidos de la superficie, como una enfermedad seboreica, es particularmente útil. Un hongo como *M.canis*, aunque utiliza factores del huésped que comprometen la inmunidad, infecta a través del contacto, ya sea de animal a animal o del medio ambiente. Una vez más, la función de la barrera de la piel felina los protege de la mayoría de las infecciones por *Malassezia spp* pero le permite volverse susceptible a la infección por *Microsporum spp*. Esta es una gran diferencia entre gatos y perros.

La dermatofitosis no solo es más común en gatos que en perros, si no que puede ser pruriginosa o no pruriginosa, sintomática o asintomática. En los gatos, las características clínicas de la dermatofitosis felina varían considerablemente y la enfermedad puede imitar cualquier patrón de reacción o enfermedad, incluso la del pénfigo foliáceo (Gross et al, 2005, 411). Debido a que este dermatofito bien adaptado generalmente induce una respuesta mínima del huésped en el gato, los portadores no aparentes son comunes, especialmente en gatos persas y otras razas de pelo largo. Por esta razón, *Microsporum canis* debe estar en la lista diferencial para cada presentación dermatológica en los gatos y los cultivos de hongos deben ser parte de nuestro trabajo (DeBoer y Moriello, 2009) mencionaron que la lámpara de Wood no es diagnóstica y que se necesita de la prueba Gold Estándar que es el cultivo micológico. Hoy día sabemos que la Lámpara de Wood es una herramienta para darle continuidad y seguimiento a los casos positivos así como poder obtener los pelos que florecen para hacer el cultivo y una tricografía.

Habiendo dicho que los gatos son menos propensos a *Malassezia* que los perros, necesito mencionar y recordarles que los gatos contraen *Malassezia*, particularmente con relación a neoplasias subyacentes u otra enfermedad interna grave. Un estudio en el 2002 analizó retrospectivamente 550 muestras de histopatología felina y encontró levaduras de *Malassezia* en el estrato córneo de la epidermis (14/15) o en el infundíbulo foliolar (2/15). Esto significa que *Malassezia* se encontró en menos del 3% de las biopsias felinas.

De particular interés fue que el 73% de los gatos fueron sacrificados o murieron dentro de los dos meses posteriores a la biopsia. Así que encontrar organismos de levadura en muestras histopatológicas de gatos con enfermedad de la piel generalizada es un marcador de enfermedad interna grave. En este estudio se observó alopecia paraneoplásica en 7/15 de las muestras.

Curiosamente, este estudio no se encontró *Malassezia* en asociación con trastornos alérgicos felinos, que se estima

que forman al menos el 75% de las 550 biopsias de piel. Mencionan que esto está en contraste con la situación del perro donde la infección por *M.pachydermatis* se observa comúnmente en asociación con atopia canina u otros trastornos de hipersensibilidad (Mauldin y otros, 2002). Los autores comentan que la histopatología es un método insensible para encontrar organismos de levadura y que quizás se encontrarían poblaciones más pequeñas de levadura con frotis de impresión o con cinta adhesiva.

Esto se confirma en un estudio posterior realizado en 2007 por Ordeix et al., Donde se encontró que una serie de 18 gatos alérgicos tenían sobrecrecimiento de *Malassezia spp* multifocal; 16 gatos tenían dermatitis atópica, 1 tuvo una reacción alimentaria adversa y uno fue sacrificado sin diagnóstico. El crecimiento excesivo de *Malassezia* se asoció con alopecia multifocal, eritema, costras y escamas adherentes y grasientas.

El criterio para el diagnóstico de sobrecrecimiento de *Malassezia* fue el hallazgo de > 2 levaduras por campo de alta potencia en al menos dos sitios anatómicos diferentes. Se observó una respuesta favorable al tratamiento antimicótico, como terapia individual o combinada con tratamiento antibacteriano en 16 de 18 gatos. El estudio concluye con la afirmación de que *Malassezia spp* en crecimiento excesivo puede representar un problema cutáneo secundario en los gatos alérgicos y debe investigarse en todos los gatos alérgicos, especialmente en aquellos que presentan escamas, principalmente en la zona ventral, grasientas y adherentes. Un estudio reciente (Colombo et al, 2007) encontró organismos de *Malassezia* en el 61% de los pliegues de las uñas de 46 gatos. Se encontró una correlación entre un alto número de levaduras en la citología con la observación clínica de material marrón y grasiento en los pliegues de las uñas.

Esta presentación clínica también se observa con poca frecuencia en los gatos de raza Devon Rex que parecen tener una predisposición particular al desarrollo de sobrecrecimiento de *Malassezia* con una resultante de dermatitis grasosa seboreica que frecuentemente afecta la axila, la ingle, el cuello ventral, los pliegues de las garras y la piel interdigital palmar o plantar.

Opciones de tratamiento actuales para infecciones fúngicas, incluida *Malassezia* en gatos

El mejor protocolo de tratamiento implica un ataque de tres flancos: El tratamiento ambiental, tratamiento tópico complementario y por último el tratamiento sistémico. (DeBoer y Moriello, 2009) en esta revisión solamente nos ocuparemos de algunas opciones de tratamiento sis-

témico más nuevas y viejas. Debido a que la griseofulvina se ha asociado con efectos adversos en los gatos, incluida la supresión idiosincrática de la médula ósea, la hepatotoxicidad y la teratogenicidad, ha caído en desgracia en el uso de la dermatofitosis felina (DeBoer y Moriello, 2009). Si bien la griseofulvina está disponible en muchas partes del mundo, no todos los casos de *Microsporum* responden a ese medicamento y en muchos casos de infecciones por *Trichophyton* son resistentes. El itraconazol se ha convertido en el anti fúngico más utilizado y tiene licencia para uso en animales, disponible como Sporanox TM con las instrucciones de la etiqueta de 5 mg / kg una vez al día por vía oral. Hay diferentes regímenes usan las personas al utilizarlo: algunos realizan tres pulsos de terapia oral diaria semana tras semana, algunos favorecen el tratamiento una vez al día a 10 mg / kg, especialmente si el animal es delgado o está inmunocomprometido (DeBoer y Moriello, 2009).

Las cápsulas normalmente se dividen en dosis más pequeñas manualmente y se vuelven a empaquetar en cápsulas de gelatina o se mezclan con una pequeña cantidad de alimentos como puede ser la mantequilla casera.

Cuando el itraconazol no está ganando el control del paciente o si hay efectos secundarios inaceptables, se han utilizado tanto fluconazol como terbinafina. El fluconazol no parece tener muchas ventajas sobre el itraconazol (DeBoer 2008) Sin embargo, la terbinafina parece útil en gatos con infecciones por *M. canis* resistentes a los azoles. La terbinafina es un agente antifúngico de la clase de alilamina altamente eficaz contra *M. canis*, *Trichophyton mentagrophytes* y *M. gypseum*. Es excepcionalmente eficaz contra los dermatofitos y tiene pocos efectos secundarios, pocas interacciones farmacológicas y funciona a una concentración inhibitoria mínima más baja. Se han usado varias dosis entre 10 y 40 mg / kg una vez al día por vía oral, pero las dosis más altas parecen funcionar mejor. Yo recomendaría de 30 a 40mg / kg una vez al día. Las enzimas hepáticas deben controlarse ya que la ALT puede elevarse. (De Boer y Moriello, 2009). La terbinafina también se ha utilizado para tratar el pseudomicetoma dermatofítico combinado con dermatofitosis generalizada en dos gatos (Nuttall et al, 2008) con buenos resultados.

Ambos gatos lograron curación clínica y micológica después de 12 a 14 semanas de tratamiento con 26-31 mg / kg de terbinafina una vez al día. La dermatofitosis generalizada recurrente en el persa se ha manejado con terapia de pulso con 26 mg / kg de terbinafina una vez al día por vía oral durante 1 semana cada mes. ▶▶



¿Los gatos tienen enfermedades dermatológicas relacionadas con los virus?

Una diferencia muy notable entre el perro y el gato es que las infecciones virales están asociadas con un número mucho más significativo de enfermedades de la piel felina, mientras que en los perros hay poca asociación, excepto el virus del papiloma. Dadas las malas opciones para el tratamiento de infecciones virales, aquí hay otra razón por la que los dermatólogos felinos cuando entra por la puerta del consultorio.

Virus inmunosupresores

Tanto el virus de la inmunodeficiencia felina (FIV), un virus dentro de la familia Retroviridae, como el virus de la leucemia felina (FeLV), un virus retro, causan inmunosupresión generalizada que se ha relacionado con enfermedades de la piel felina. La FIV se transmite entre gatos a través de heridas por mordedura. Aunque no se han asociado enfermedades cutáneas únicas con este virus, los gatos con FIV son susceptibles a la foliculitis bacteriana, a las infecciones por hongos y levaduras, y a las infestaciones por Demodex y Notoedres (Rudayna Ghubash, 2009). Se ha sugerido que la pododermatitis de células plasmáticas está asociada con la infección por FIV (Simon, 1993, Bettanay, Scott et al, 2001, Guaguere y Declerq, 2000), con una incidencia cercana al 50%. La mayoría de los informes indican que los gatos afectados son negativos para FeLV y FIV negativo (Gross et al, 2005, p 364). El virus de la leucemia felina se transmite generalmente a través de heridas por mordedura, pero se puede propagar a través de las excreciones nasales y salivales que acompañan el contacto cercano.

Dos condiciones dermatológicas distintivas relacionadas con la infección por FeLV son la dermatosis de células gigantes y cuernos cutáneos, los cuernos cutáneos también se han relacionado con el carcinoma de células escamosas (SCC) y los papilomas virales, ambas son condiciones extremadamente raras.

Glucocorticoides en el gato

Los glucocorticoides son un medicamento esencial en dermatología veterinaria, quizás el medicamento que más se encuentra en el cajón de medicamentos de los dermatólogos. Los dermatólogos dedican gran parte de su esfuerzos a no tratar pacientes con glucocorticoides, debido a los efectos secundarios inaceptables y porque se están usando de manera inapropiada, y porque enmascaran otras enfermedades o imposibilitan hacer ciertas pruebas en los pacientes.



Figura 5. Paciente felino con lesiones en cara por herpesvirus. Foto cortesía: Favrot.

Eventualmente, sin embargo, nos topamos con ciertos casos que necesitan glucocorticoides. La mayoría de los regímenes de dosificación felina para glucocorticoides son extensiones de la investigación en perros o humanos, y luego se modifican según la experiencia clínica del dermatólogo. Durante mucho tiempo ha sido un elemento básico de la medicina felina

que necesitan niveles más altos de glucocorticoides que los perros la Dra. Candace Souza, en la edición del 2009 del libro de Kirk, en su artículo Glucocorticoides en Veterinary Dermatology afirma que "en comparación con los perros, los gatos parecen requerir aproximadamente el doble de la dosis de glucocorticoides por vía oral para lograr los mismos efectos". Un estudio mostró que los gatos tienen aproximadamente la mitad de la densidad de los receptores de glucocorticoides en la piel y el hígado en comparación con los perros (Broek y Stafford, 1992, citado en Lowe et al, 2008). Ha habido informes anecdóticos de que la dexametasona funciona mejor que la prednisona (Popurri, D Graham), particularmente en el manejo de enfermedades autoinmunes. Parte del murmullo clandestino entre los dermatólogos de animales fue que la prednisolona funciona mejor en caballos y gatos que la prednisona.

Parte de la tradición popular de la medicina felina en dermatología era que los gatos son más resistentes a los efectos secundarios de los glucocorticoides que los perros o los gatos. Si bien esto puede ser cierto en algunos niveles, la mayoría de nosotros hemos visto gatos convertirse en diabéticos después del uso de glucocorticoides, y se han informado efectos secundarios graves, como fragilidad de la piel, atrofia cutánea e insuficiencia cardíaca congestiva y el signo característico del abdomen pendulante.

Una revisión reciente de los glucocorticoides en gatos en dermatología veterinaria (Lowe et al, 2008) no solo revisa los mecanismos de acción de estos medicamentos en el gato, sino que también reúne la literatura disponible y nos permite hacer algunas recomendaciones específicas sobre su uso en esta especie. ▶▶

INICIO 20 DE OCTUBRE

Let's talk about Allergies

School
Dermato Vet
DERMATOLOGÍA VETERINARIA



Dra. Jessica Grandinetti (Argentina)



Dr. Pablo Manzuc (Argentina)



Dr. Lluís Ferrer (España)



Dr. Laureano Rodríguez (Colombia)



Dr. Laura Odeix (España)



Dr. Marcella Braga (Brasil)



Dr. Porfirio Trápala (México)



Dr. Fernando Fogel (Argentina)



Dr. Carmen Lorente (España)

P R O G R A M A A C A D É M I C O

TEMA	FECHA	PROFESOR	HORA
Patogénesis de la Dermatitis Atópica Canina.	20 de Octubre 2020	Dr. Jessica Grandinetti (Argentina)	15:00 hrs (CDMX)
Inmunología de la Barrera Cutánea.	22 de Octubre 2020	Dr. Pablo Manzuc (Argentina)	15:00 hrs (CDMX)
Fisiopatología del prurito.	27 de Octubre 2020	Dr. Luis Ferrer (España)	15:00 hrs (CDMX) 10:00 hrs (Madrid)
Diagnóstico de la dermatitis atópica en perros y gatos	30 de Octubre 2020	Dr. Laureano Rodríguez B. (Colombia)	15:00 hrs (CDMX)
Nuevos Tratamientos para la Dermatitis Atópica.	3 de Noviembre 2020	Dr. Laura Odeix (España)	15:00 hrs (CDMX) 10:00 hrs (Madrid)
Imagen Clínica y estados de la Dermatitis Atópica.	6 de Noviembre 2020	Dr. Fernando Fogel (Argentina)	15:00 hrs (CDMX) 10:00 hrs (Madrid)
Reacciones adversas a los alimentos en Perros y Gatos.	10 de Noviembre 2020	Dr. Carmen Lorente (España)	15:00 hrs (CDMX) 10:00 hrs (Madrid)
Síndrome Atópico Felino "Actualización".	13 de Noviembre 2020	Dr. Porfirio Trápala (México)	15:00 hrs (CDMX)
Angiodema.	19 de Noviembre 2020	Dr. Pablo Manzuc (Argentina)	15:00 hrs (CDMX)
Otitis Alérgicas ¿Cómo manejarlas?	24 de Noviembre 2020	Dr. Marcella Bragaa (Brasil)	15:00 hrs (CDMX)
Manejo del Propietario del Perro alérgico "TIPS".	27 de Noviembre 2020	Dr. Porfirio Trápala (México)	15:00 hrs (CDMX)
Uso de esteroides en las Enfermedades Alérgicas "Práctico y Sencillo".	1 de Diciembre 2020	Dr. Porfirio Trápala (México)	15:00 hrs (CDMX)
Nuevas propuestas para tratar perros con Dermatitis Atópica Canina y Casos Clínicos utilizando esta nueva propuesta.	4 de Diciembre 2020	Dr. Porfirio Trápala (México)	15:00 hrs (CDMX)



¿Qué tipo de glucocorticoides debemos usar en el gato?

Como se mencionó anteriormente, la respuesta a esta pregunta ha estado circulando durante mucho tiempo entre los dermatólogos: clínicamente, la prednisolona parece funcionar mejor que la prednisona en el gato.



En 2005, un estudio de Graham-Mize et al presentado en el Congreso Mundial del 2004 ha dado cierto peso científico a este susurro anecdótico. Este estudio comparó la absorción, la biodisponibilidad y la actividad de la prednisona en comparación con la prednisolona en el gato. En humanos, la disponibilidad oral de las dos drogas es similar. En los perros, aunque existen diferencias, no son suficientes para predecir ninguna diferencia clínica de tratamiento al comparar los dos medicamentos. En los caballos, la prednisona oral se absorbe mal y el metabolito activo prednisolona rara vez se produce después de la administración oral de prednisona. (Peroni et al, 2002).



En un estudio de Graham-Mize et al., Se realizó un ensayo cruzado con 3 dosis en 6 gatos. Los 3 grupos de tratamiento fueron: 1.- prednisolona oral 10 mg. 2.- prednisona oral 10 mg. 3.-prednisolona IV 10 mg con un período de descanso de 14 días entre tratamientos.

El estudio encontró que había casi un 100% de absorción de prednisolona oral también se encontró que había una concentración sérica significativamente mayor de prednisona después de la administración oral en comparación con la prednisona vía oral. De hecho, la concentración sérica de prednisolona fue 6 veces mayor que la prednisona después de la administración oral. Esta disminución de la absorción gastrointestinal después de la administración oral de prednisona puede haber contribuido a la resistencia percibida a los glucocorticoides en los gatos, ya que la prednisona es un glucocorticoide de uso tan común. De hecho, un autor reciente menciona específicamente que encontró que la prednisolona a una dosis inicial de 1 mg / kg una vez al día es efectiva en gatos atópicos (Gilbert 2009). Esta es la misma dosis inicial que se recomienda en los perros atópicos.

Scott, Miller, Griffin, 2001. En una nota anecdótica adicional menciono, tuve un gato atópico de 4.5 kg que estaba recibiendo 20 mg de prednisona transdérmica dos veces al día con dosis dobles ocasionales, aproximadamente 180 mg de prednisona por semana. Cambiamos a prednisolona transdérmica 5 mg una vez al día y dos veces solamente el día domingo (40 mg de prednisolona por semana) con un control similar del prurito.

La dosis ahora se ha reducido a 20 mg por semana. Los propietarios informaron un mayor apetito con la pred-

nisona a pesar de que la dosis semanal de prednisolona se redujo a menos de una cuarta parte de la dosis de prednisona.

Además, puede haber una conversión hepática reducida de prednisona a prednisolona, el metabolito activo, en gatos en comparación con otras especies (Graham-Mize et al, 2005). En el estudio de Graham-Mize, también encontraron una supresión superior de la hidrocortisona endógena por prednisolona intravenosa y oral en comparación con la prednisona oral.

Lowe et al, también discute la cuestión de que si la dosificación diaria o dos veces al día con prednisolona es más efectiva. Aunque diferentes autores tienen diferentes opiniones, no hay evidencia científica que lo respalde, por lo que Lowe et al, recomiendan una dosis diaria, dada la dificultad de medicar a los gatos. Aunque un estudio anterior sugirió que los gatos tenían un ritmo circadiano de secreción de cortisol, con un pico vespertino de concentración, todo lo contrario de los perros, lo que llevó a recomendar que los glucocorticoides deberían administrarse por la noche a los gatos, esto no se ha confirmado en estudios adicionales.

Estudios más grandes han documentado la secreción episódica, sin ritmo circadiano de cortisol. Así que podemos recomendar que la hora del día no sea una consideración con la dosificación de glucocorticoides en el gato.

La diabetes mellitus es uno de los efectos secundarios más comunes y menos deseables de los glucocorticoides en el gato. Los glucocorticoides interfieren con una serie de vías que resultan en resistencia a la insulina y, a veces, diabetes mellitus en toda regla.

Existe una fuerte asociación entre los glucocorticoides endógenos altos y la diabetes mellitus en gatos, con más del 80% de los casos de hiperadrenocorticismos naturales que tienen diabetes concurrente. Esta asociación se extiende a los glucocorticoides exógenos. Otro estudio realizado por Lowe en 2007 mostró reducciones significativas en los valores de sensibilidad a la insulina en gatos que recibieron dosis equivalentes de dexametasona o prednisolona. Se ha demostrado que los gatos diabéticos tienen una sensibilidad a la insulina disminuida en comparación con los gatos sanos.

El mismo estudio de 2007 de Lowe et al, mostró una mayor disminución de la sensibilidad a la insulina después de la dosis de dexametasona y que después de la prednisolona. Esto sugiere que la dexametasona puede tener un mayor potencial diabético que la prednisolona en el gato. Entonces tendría sentido usar prednisolona en lugar de dexametasona en el gato. ►►



CONFIANZA EN LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS



El poder de la naturaleza conspira a favor de tus pacientes, Shampoos Dermoscent naturalmente eficaz.



www.lapisa.com



Otras drogas que se han utilizado en el prurito del gato



Debido a los efectos secundarios de los esteroides en el uso de ellos en las enfermedades alérgicas empezaron a salir otras drogas para el control del prurito felino. Una de ellas fue la ciclosporina (Cs) y después de muchos estudios se encontró que la dosis de 7 mg/kg era muy eficaz en el tratamiento de la enfermedad alérgica (Jean Steffan et al, Vet Derm, 2013). Después de empezar a utilizar esta droga se observó que los efectos secundarios eran mucho menores que los obtenidos por los glucocorticoides aunque el vómito y la diarrea son signos muy frecuentes hoy en día. En el año 2015 se publica un artículo donde recomiendan dar la ciclosporina congelada y disminuye mucho los signos de vómito y diarrea tanto en perros como en gatos (Jeremy C. et al, Vet Dermat, 2015).



La aparición del oclacitinib en el año 2014 para perros alérgicos fue una “**Bomba Maravillosa**” porque quitaba el prurito en el perro entre 4 a 6 horas después de la administración. Hasta el día de hoy se han realizado muchos intentos de utilizar esta droga en los gatos con alergia pero los estudios hasta ahora publicados han sido contradictorios mencionando efectividad en unos gatos y en otros no. Este año se demostró que el oclacitinib en gatos tiene una absorción mucho más rápida que en el perro quizá sea este el motivo por el cual el oclacitinib tenga una biodisponibilidad diferente en gato versus perro (Ferrer et al, Vet Dermat, 2020).



En el Foro norteamericano de dermatología veterinaria llevado a cabo en la ciudad de Austin, Texas en abril del 2019 se menciona un trabajo de investigación utilizando anticuerpos monoclonales en gatos alérgicos que respondieron satisfactoriamente a una dosis de 2mg/kg. Pero se necesitan más estudios al respecto ■



Figura 6, 7. Paciente felino hembra con dermatitis atópica felina antes y después de ser tratada con ciclosporina.

Bibliografía

1. Guía práctica de Dermatología Felina. Pascal Prelaud et al, 1999.
2. Canine and Feline Dermatology Drug Handbook. Sandra N, et al.2012
3. Small Animal Dermatology 1 edition, Mueller, et al, 1969.
4. Small Animal Dermatology 7 edition, Miller, et al, 2014.

Autor:

Porfirio Trápala Arias

Médico Veterinario en Ciencias Animales.

Diplomate Latin American College Veterinary Dermatology.

Práctica privada en Monterrey, NL.

Juntos vamos

con tu clínica u hospital veterinario
AL SIGUIENTE NIVEL

EXCLUSIVO

MEMBRESIA Socio de Negocio

Con la Membresía Socio de Negocio, te ofrecemos las ventajas y competencias que necesitas para incrementar el valor de tu clínica u hospital veterinario; tales como un laboratorio clínico VetScan® **SIN COSTO** y muchos más beneficios. Contáctanos y recibe la atención personalizada que mereces.

¡Hazte socio ahora!

info@grupo1740.com.mx

+52 1 (81) 2466 4403

+52 1 (81) 1984 4041

www.grupo1740.com

Grupo 17:40 ofrece la mejor alternativa de negocios en el sector de salud animal, para pequeñas especies, abarcando áreas de cirugía, consulta, consumibles, mobiliario, radiología e imagen y equipos de diagnóstico.

WEBINARS 2020

NUPEC^{MR}

SUPER PREMIUM



JULIO | AGOSTO | SEPTIEMBRE | OCTUBRE | NOVIEMBRE 2020

10 DÍAS
5 PONENTES
8 WEBINARS
2 MESAS REDONDAS
 PREMIOS

MEDICINA CANINA

MEDICINA FELINA

	MV SANTIAGO TEYSSANDIER ESP. ENDOCRINOLOGÍA	23 JUL 20:00 hrs
	MVZ JORGE A. ALANÍS ESP. MEDICINA INTERNA	20 AGO 20:00 hrs
	MVZ RENATO ORDÓÑEZ DERMATOLOGÍA	17 SEP 20:00 hrs
	MVZ JORGE A. ALANÍS ESP. MEDICINA INTERNA	15 OCT 20:00 hrs
	MESA REDONDA	5 NOV 20:00 hrs

	MVZ JESÚS MARÍN ESP. MEDICINA FELINA	6 AGO 20:00 hrs
	MVZ JORGE A. ALANÍS ESP. MEDICINA INTERNA	3 SEP 20:00 hrs
	MVZ PORFIRIO TRÁPALA A. ESP. DERMATOLOGÍA	1 OCT 20:00 hrs
	MVZ JESÚS MARÍN ESP. MEDICINA FELINA	29 OCT 20:00 hrs
	MESA REDONDA	12 NOV 20:00 hrs

DERMATOLOGÍA
17 SEP 20:00 hrs **MVZ RENATO ORDÓÑEZ** (Ecu)
 Dr. Mi perro se rasca ¿qué hago?
1 OCT 20:00 hrs **MVZ PORFIRIO TRÁPALA** (Mex)
 Dermatitis Felina UPDATE

NUTRICIÓN
3 SEP 20:00 hrs **MVZ JORGE ALANÍS** (Mex)
 Lipidosis Hepática felina

VIROLOGÍA
6 AGO 20:00 hrs **MVZ JESÚS MARÍN** (Mex)
 COVID en gatos y otras infecciones por Coronavirus

PARASITOLOGÍA
29 OCT 20:00 hrs **MVZ JESÚS MARÍN** (Mex)
 Mitos y realidades sobre Toxoplasmosis en gatos

ENDOCRINOLOGÍA
23 JUL 20:00 hrs **MV SANTIAGO TEYSSANDIER** (Arg)
 Hipotiroidismo Canino

GASTROENTEROLOGÍA
20 AGO 20:00 hrs **MVZ JORGE ALANÍS** (Mex)
 Gastroenteritis hemorrágica del perro pequeño
15 OCT 20:00 hrs **MVZ JORGE ALANÍS** (Mex)
 Pancreatitis Canina

Tipos de alimentos para mascotas y sus diferencias.

PALABRAS CLAVE > Alimentos húmedos > nutrición > inocuidad > digestibilidad > palatabilidad

MVZ. Paula M. Trejo Valadez.

Investigador en Nutrición de Mascotas.

ptrejo@gponutec.com

QA, PhD. Myrna Olvera.

Investigador de Aditivos e Ingredientes Funcionales.

molvera@gponutec.com

Introducción

Desde el momento en que comenzó el proceso de domesticación, los perros y gatos han atravesado por un proceso evolutivo, modificando su comportamiento social, reproductivo e inclusive alimenticio, ya que, al carecer de la posibilidad de cazar presas, el humano se volvió su único proveedor de alimento, por lo que, los hábitos, tiempos, capacidad económica y nivel de responsabilidad del propietario impactan directamente en el estilo de vida de la mascota.

La industria de alimentos para mascotas ha evolucionado a la par con las costumbres del hombre, mejorando la oferta de productos, no sólo para que los animales sacien su apetito, sino que cubran sus necesidades nutricionales, además de ofrecer otros atributos como: que sean prácticos, económicos, promuevan la evacuación de heces firmes, mantengan un estado de salud adecuado y sean agradables al paladar de la mascota. Razón por la cual, las empresas productoras de alimentos para mascotas se han visto en la necesidad de desarrollar una amplia gama de productos no sólo de diferentes sabores, también consistencias, presentaciones, porciones y perfiles nutricionales para cubrir las necesidades del mercado.

La Real Academia Española define la palabra nutrir como “Aumentar la sustancia del cuerpo animal o vegetal por medio del alimento, reparando las partes que se van perdiendo en virtud de las acciones catabólicas” (RAE, 2020), es decir, que los animales necesitan de los alimentos para mantenerse vivos y saludables, para ello, un alimento debe al menos: ser fuente de la energía necesaria para producir movimiento y calor, y proveer los nutrientes esenciales para el crecimiento, reproducción y reparación de tejidos (Kelly and Willis, 1996). Hoy en día sabemos que la nutrición de las mascotas va más allá de sólo cubrir las necesidades metabólicas, nutrir también es una herramienta para promover su salud integral.

La creciente demanda de alimentos para mascotas ha llevado a la industria del PetFood a elaborar catálogos de productos alimenticios que cubran las necesidades del mercado, con variedad de sabores y texturas, perfiles nutricionales, para diferentes etapas de vida, costos, etc. A continuación, haremos un breve resumen de dos clasificaciones de alimentos para mascotas.

Clasificación de alimentos comerciales para mascotas

Clasificación por función. Definido por el tipo de estrategia comercial del producto y el papel que desempeñará en el plan nutricional del animal. Dentro de esta misma clasificación, los productos son elaborados con materias primas de distintas calidades y formulados con diferentes perfiles nutricionales, lo que justifica la variabilidad de rango de precios.

a) Alimentos completos y balanceados. Son aquellos que aportan todos los nutrientes necesarios en las cantidades adecuadas para cubrir los requerimientos energéticos y nutricionales del animal de acuerdo con la etapa de vida en la que se encuentre. Existen productos disponibles cuya formulación aporta una mayor cantidad de nutrientes de los necesarios para el mantenimiento del animal, inclusive, pueden tener ingredientes funcionales que tengan un efecto terapéutico en su salud. El éxito de este alimento es definir de forma clara y precisa la etapa de vida a la que va dirigido el producto, para de esta manera, asegurar que la formulación se realizó con el conocimiento de la fisiología del animal en cuestión. Gracias a la formulación y perfil nutricional de la mayoría de estos productos, pueden ser utilizados como fuente única de alimentación (Kelly and Willis, 1996; NRC, 2006).

b) Complementos alimenticios. Son aquellos productos que, de ser utilizados como fuente única de alimentación, pueden provocar desbalances nutricionales, ya que su formulación no está diseñada para cumplir con

los requerimientos del animal. Usualmente son administrados junto con otros alimentos completos y balanceados (Kelly and Willis, 1996; NRC, 2006).

c) Snacks, bocadillos o colación. Son productos alimenticios diseñados para ofrecer variedad en la dieta del animal. Dado su limitado perfil nutricional, es necesario administrarlos con un alimento completo y balanceado (Kelly and Willis, 1996; NRC, 2006).

d) Premios y Treats. Son productos diseñados para ser altamente palatables (sabor agradable) y prácticos, con el propósito de estimular un comportamiento deseado, comúnmente utilizados por adiestradores y manejadores profesionales a manera de “refuerzo positivo”. Deben administrarse con un alimento completo y balanceado y cuidar las cantidades ofrecidas a la mascota pues alteran los niveles energéticos requeridos por día (Kelly and Willis, 1996; NRC, 2006).

Clasificación por propiedades físicas. Basada principalmente en el nivel de humedad del producto, lo cual determina su presentación, proceso de producción, tipo de empaque, vida de anaquel, entre otros (Tabla 1).

a) Alimentos Secos. Estos alimentos son conocidos como croquetas o extruidos. Poseen una humedad aproximada del 10-12% (NRC, 2006). Son producidos por un proceso llamado extrusión, en el que las materias primas son sometidas a altas temperaturas y presiones de vapor para su cocción, suelen estar cubiertas por una capa lipídica para potenciar su sabor. Dependiendo de la formulación, calidad de materias primas y proceso de producción, suelen tener más del 80% de digestibilidad (nivel de absorción de nutrientes). La mayoría de las dietas secas son completas y balanceadas, por lo que pueden ser la única fuente de alimento; inclusive, pueden ir más allá e incluir en la formulación ingredientes funcionales que tengan un efecto benéfico en la salud y bienestar del animal.

b) Alimentos Semihúmedos. Son comúnmente conocidos como premios o golosinas. Poseen una humedad aproximada del 25-35% (NRC, 2006) que contribuye a su textura semisólida característica. Poseen buena palatabilidad, por lo que su consumo debe ser moderado para evitar la predisposición al sobrepeso. Tienen una digestibilidad mayor al 80%. Existen en el mercado alimentos comerciales que logran incluir alimentos secos y semihúmedos en una sola dieta, por lo que, dependiendo del perfil nutricional, pueden llegar a ser la única fuente de alimentación. ▶



Léalo en web

c) **Alimentos Húmedos.** Son conocidos como alimentos enlatados. Poseen una humedad aproximada del 74-78% (NRC,2006); esto significa que contienen una gran cantidad de agua, por lo que, tendrán una menor cantidad de nutrientes por cada 100grs de alimento; por lo tanto, para cubrir los requerimientos energéticos y nutricionales de un animal, deberá consumir una mayor cantidad de producto. Gracias a su formulación y humedad, poseen una mayor palatabilidad en comparación con el resto de los productos del mercado. Dependiendo de la calidad de las materias primas y proceso de producción, los alimentos húmedos alcanzan una digestibilidad de sus nutrientes mayor al 80%. Existen diversos tipos de fórmulas, por lo que algunos se podrían reclasificar dentro de los alimentos completos y balanceados, y otros como complementos alimenticios.

ANÁLISIS GARANTIZADO	SECO	SEMIHÚMEDO	HÚMEDO
Humedad (%)	10-12	25-35	74-78
Grasa (%)	7-20	7-10	5-8
Proteína (%)	16-30	17-20	7-13
Carbohidratos(%)	41-70	40-60	4-13
Densidad Calórica (Kcal/Kg)	2,800-4,050	2,550-2,880	875-1,250
Presentación	Croquetas y extruidos	Bocadillos,jerkys, empanadas, etc.	Paté, Trozos y Mousse

Tabla 1. Contenido nutricional de alimentos para perros (secos, semihúmedos, y enlatados) (NRC,2006 pp. 317)

A continuación, ahondaremos un poco más en los alimentos húmedos.

Alimentos húmedos (Enlatados)

• **Proceso de producción de alimentos húmedos.**

Como ya mencionamos previamente, los alimentos húmedos o enlatados se denominan así por el porcentaje de humedad presente en el producto, por lo que el proceso de producción está diseñado para garantizar la inocuidad del alimento, sin sacrificar su calidad, humedad, propiedades organolépticas (sabor, olor y textura) ni perfil nutricional. El National Research Council (Consejo Nacional de Investigación) en el 2006 menciona un breve resumen del proceso de producción de los alimentos enlatados (Figura 1).



Figura 1. Resumen del proceso de producción de alimento para mascotas enlatado(NRC, 2006; Casp y Abril; 2003)

Los alimentos cármicos enlatados deben ser inocuos (microbiológicamente seguros) es decir, libres de todas las bacterias y/o esporas patógenas de importancia en salud pública; por ejemplo: *Clostridium botulinum*, *Bacillus mesentericus* y *Bacillus subtilis* (NOM 130-SSA1-1995). De ahí que una de las etapas clave en la elaboración de los alimentos enlatados sea la **esterilización**, condición lograda mediante la aplicación de altas temperaturas y presión con lo que se garantiza la eliminación de los microorganismos que podrían afectar el producto durante los procesos de almacenamiento y distribución. Dependiendo del tipo de alimento y empaque: enlatado, sobre (pouch), allu tray o envases plásticos con cubierta laminada, se han establecido los protocolos (temperatura y tiempo de esterilización) que garantizan la esterilidad del producto (Heinz and Hautzinger, 2007). El resultado exitoso del procesamiento y el agua disponible en el alimento, están directamente relacionados con la vida de anaquel del producto (fecha de caducidad)(A.A.P.P.A., 2013).

Ventajas de los alimentos húmedos

Son alimentos altamente **palatables**, es decir, tienen un sabor realmente atractivo para los animales, por lo que son una buena opción para mascotas exigentes; la **textura** suave de los alimentos enlatados permite que los

animales con problemas odontológicos puedan ingerirlas sin generarles dolor. Su formulación con **alta densidad** calórica permite ser una buena opción para la alimentación de animales convalecientes, ya que algunos alimentos húmedos son **higroscópicos** (capacidad de absorber agua del medio)(RAE, 2020) y facilita su administración vía sonda en animales hospitalizados. Además, la **diversidad de sabores** permite dar variedad a la dieta de las mascotas; y, gracias al nivel de inclusión de agua en la fórmula y el consecuente porcentaje de humedad de los alimentos enlatados, son una **fuentes de hidratación indirecta** de especial importancia en los felinos domésticos.

Desventajas de los alimentos húmedos

El **tamaño de la porción** suele ser pequeña en comparación con los alimentos secos y semihúmedos, lo que se ve directamente relacionado con el costo del producto. Aunque, proporcionalmente hablando su **costo es mayor vs un alimento seco**, los propietarios suelen estar dispuestos a absorber el gasto si observan que la mascota disfruta el alimento; sin embargo, el consumo exclusivo de estos productos lleva a la aparición de **heces más blandas y olorosas**, derivado del alto contenido de agua de la fórmula y el alto nivel de inclusión de proteínas, que metabolizadas, provoca la formación de compuestos nitrogenados. Todo lo anterior, puede dar como resultado excretas con un olor desagradable. Además, la textura de los alimentos enlatados **favorece la formación de sarro dental** al carecer de la capacidad abrasiva necesaria para producir fricción y reducir la formación de cálculos dentales. Finalmente, debido a su alta palatabilidad, los animales suelen consumir grandes porciones de estos alimentos, lo que los **predispone al desarrollo de sobrepeso y obesidad**, razón por la cual, es necesario consultar al Médico Veterinario para desarrollar un programa de nutrición adecuado que permita la inclusión de distintos tipos de alimento sin sobrepasar el aporte calórico ofrecido en su dieta.

Consideraciones para el uso de alimentos húmedos

Tomando en consideración las particularidades del producto enlatado, en la Tabla 2 se mencionan algunas de las principales recomendaciones para el uso de alimentos húmedos. ▶

<p>Almacenamiento</p>	<p>Una vez abierto el producto, debe mantenerse en refrigeración (~4°C), para ello se recomienda el uso de un recipiente exclusivo para el alimento de la mascota. El material debe ser plástico y con cierre hermético, ya que de esta forma se evita la transferencia de humedad con el ambiente evitando que el producto se reseque y que pierda sus propiedades nutricionales y organolépticas o bien, si se humedece podría favorecer el crecimiento de microorganismos (Casp y Abril, 2003). Además, el envase debe evitar la transferencias de olores hacia fuera y dentro del mismo (Ponce-Alquicira, 2006).</p>
<p>Consumo preferente</p>	<p>Abierto el empaque, se recomienda consumirlo antes de las 48h, ya que el producto al tener un alto porcentaje de agua es un medio ideal para que se lleven a cabo reacciones químicas y enzimáticas, así como para el crecimiento de microorganismos (Badui D., 2006), que podrían primero, descomponer el alimento y finalmente promover el desarrollo de algún microorganismo patógeno que pudiera dañar al animal.</p>
<p>Temperatura adecuada de consumo</p>	<p>El recipiente que contiene el alimento debe retirarse del refrigerador y ofrecerse a la mascota hasta que el producto alcance una temperatura ambiente, de lo contrario las propiedades sensoriales no serán agradables. A una temperatura de refrigeración (~4°C), los ingredientes interactúan provocando cambios en la textura lo que podría resultar desagradable al paladar. Además, a temperaturas frías los compuestos asociados al aroma y sabor podría estar atrapados dentro de las estructuras que se formaron por la interacción de los nutrientes que componen el alimento impidiendo su liberación (Ponce-Alquicira, 2006). Todo lo anterior obstaculizará el disfrute del alimento.</p>
<p>Tiempo de exposición medioambiental previo al desecho</p>	<p>Se debe considerar que mantener un producto húmedo a la intemperie causará la atracción de algunos insectos como moscas, hormigas, etc. Estos animales podrían en un tiempo corto (< 60 min) causar el deterioro del alimento y si la mascota lo consumiera, estaría en riesgo su salud (US Food & Drug Administration, 2017). Aquí debemos considerar muchas cosas, como el tiempo que estuvo sobre el plato, la temperatura ambiental e incluso si fue un día lluvioso, si la mascota tocó un poco del alimento, etc., antes de decidir volver a almacenar o desechar el alimento.</p>

Tabla 2. Consideraciones para el uso de alimentos húmedos.



Precauciones al momento de adquirir alimentos húmedos



Las recomendaciones al adquirir un alimento húmedo para mascotas son las mismas que con cualquier otro producto enlatado, hay que tener mucho cuidado con el estado físico del empaque, ya que podría ser indicativo de un deterioro del alimento o bien de haber sufrido un mal transporte o almacenamiento. Se recomienda examinar los siguientes puntos: estructura sin daños aparentes, ni golpes o aplastamientos, el envase ya sea, lata, sobre o allutray, por ningún motivo debe de estar inflado o abultado, no debe presentar perforaciones y siempre se debe verificar la fecha de caducidad.



En **NUPEC®** estamos conscientes de que la nutrición es un factor clave en el mantenimiento de la salud de las mascotas; por ello, estamos ampliando nuestro catálogo de productos desarrollando una **NUEVA LÍNEA DE ALIMENTO HÚMEDO**, diseñada por veterinarios, con ingredientes funcionales benéficos para la salud canina y felina. Espérala pronto!

Conclusión

Como podemos observar, hoy en día existe una amplia gama de alimentos disponibles para las mascotas. Todas ofrecen ventajas sobre la nutrición y bienestar de los animales; sin embargo, debemos poner atención a las posibles limitantes de su consumo. Por lo tanto, hay que recordar que como profesionales en salud animal, los Médicos Veterinarios son los responsables de transmitir a los propietarios, las recomendaciones para lograr una nutrición adecuada de sus mascotas ■

Bibliografía

1. A.A.P.P.A., 2013. Introducción a la Tecnología de Alimentos. Editorial Limusa, 2ª Edición, México, 2003, pp 54
2. Badui Dergal S. Capítulo 1 "Agua". Química de los alimentos. Editorial Pearson Educación. 4ta Edición, México, 2006, pp 21.
3. Heinz Gunter and Hautzinger Peter. Meat Processing Technology for small to medium scale producers. Food and Agriculture Organization of the United Nations Regional Office for Asia and the Pacific, Bangkok, 2007, pp 277, 292, 293.
4. Kelly Noel and Wills Josephine. Manual of Companion Animal Nutrition & Feeding. British Small Animal Veterinary Association, United Kingdom, 1996, pp 22:42.
5. National Research Council of the National Academies, Nutritional Requirements of Dogs and Cats 2006, USA pp 313:318.
6. Ponce-Alquicira E. Capítulo 8 "Aroma y Sabor". Química de los alimentos. Editorial Pearson Educación. 4ta Edición, México, 2006, pp 457-459.
7. Caps Vanaclocha A. y Abril Requena J. Procesos de Conservación de alimentos. Grupo Mundi-Prensa, 2ª Edición, 2003.
8. NORMA Oficial Mexicana NOM-130-SSA1-1995, Bienes y servicios. Alimentos envasados en recipientes de cierre hermético y sometidos a tratamiento térmico. Disposiciones y especificaciones sanitarias.
9. US Food & Drug Administration. HECHOS SOBRE ALIMENTOS. Comidas al aire libre: cómo manipular alimentos de manera segura. Marzo, 2017.



NUEVO

NUEVA LÍNEA DE ALIMENTO HÚMEDO



¡ESPÉRALOS!



www.nupec.com

NUTRICIÓN CIENTÍFICA CONSCIENTE

NUPEC® CACHORRO NÚMERO DE AUTORIZACIÓN: A-7460-152; NUPEC® DIGESTIVE NÚMERO DE AUTORIZACIÓN: A-7460-154
 NUPEC® WEIGHT CONTROL NÚMERO DE AUTORIZACIÓN: A-7460-156; NUPEC® SENIOR NÚMERO DE AUTORIZACIÓN: A-7460-155
 NUPEC® FELINO INDOOR NÚMERO DE AUTORIZACIÓN: A-7460-153; NUPEC® FELINO KITTEN NÚMERO DE AUTORIZACIÓN: A-7460-151,
 NUPEC® FELINO HAIRBALL NÚMERO DE AUTORIZACIÓN: A-7460-150; NUPEC® FELINO URINARY NÚMERO DE AUTORIZACIÓN: A-7460-149.
 "USO VETERINARIO"; HECHO EN MÉXICO POR: NUEVA TECNOLOGÍA EN ALIMENTACIÓN S.A. DE C.V.

Únete
a nuestra
comunidad

Y consigue
ofertas exclusivas
y lanzamientos

ESCANEA EL CÓDIGO QR
Y CONOCE NUESTRAS OFERTAS





Es especial
porque
es tuyo.

FullTrust®



Transforma su mundo con FullTrust® y sus fórmulas perfectamente balanceadas que ayudarán a liberar todo su potencial en cada una de sus etapas, con los ingredientes más selectos y la última tecnología en nutrición para formar mejores hijos y padres más orgullosos.

calmUROfel

GOOD BYE CYSTITIS

El nuevo producto con la fórmula más completa para el manejo multimodal de la Cistitis Idiopática Felina



Disponible en México



Distribuidor exclusivo
CONTÁCTANOS

✉ mx-sales@bimeda.com

Polimodal Anestesia con Dexmedetomidina.

PALABRAS CLAVE > Anestesia polimodal > Dexmedetomidina > anestesia polimodal > sensibilidad > dolor agudo > nociceptores > agonistas alfa-2 adrenérgicos

Dr. Anestesia Ped. Rafael Argueta López.
Dr. Anestesia Ped. Rafael Argueta García+

M.C. Esp., M.V.Z., M. en C. Cert., Dipl. Cert. En Anest. Vet., Dipl. En Anest., Dol. y Reanim. Dipl., En Cardiol. de Peq. Esp., Dipl. En Odontol. De Peq. Esp., Dipl. En Med. Cir. y Zoot. de Peq. Esp., Dipl. En Acup. Vet., Dipl. En Farm. Del Dol Vet., Est. de Ms. in Anesth. Vet. J. Rafael Argueta López.

Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM), Toluca, Estado de México. Práctica privada de la Anestesiología Veterinaria. Docencia Biomédica.

Clínica del Dolor Vet. Investigador independiente.

M.C. Esp. Cert. En Anest. Gral. y Ped. Rafael Argueta García. + Jubilado del Departamento de Ciencias Biomédicas, de la Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM), Toluca, Estado de México. Académico-exclusividad de tiempo completo definitivo, durante 36 años. Jubilado de la Jefatura, y Adscripción del servicio de Anestesiología Pediátrica con 39 años de servicio en el Hospital para el Niño del DIFEM. Toluca, Estado de México. Práctica privada. Docencia en ciencias biomédicas.

Correspondencia: Privada de José Mariano Jiménez No. 106. Colonia Morelos, Toluca, Estado de México. E-mail: ravetmx13@gmail.com. facebook: Jhosep Raphael AL. Twitter: twitter.com/ArguetaAnest.

Resumen

El dolor es una complicación en el proceso de recuperación postquirúrgica, se presenta aún con el uso de analgésicos previos a la anestesia o después de la cirugía. Diversos estudios realizados entre 1970 y 1980 informan que 45-75% de los pacientes hospitalizados, experimentaron altos niveles de dolor, con intensidad de moderado a severo. La administración de analgésicos previo a la incisión quirúrgica ocasiona una baja percepción de la intensidad del dolor postoperatorio y reduce los requerimientos de analgésicos. Por cambios en la función neural central, se presume que son subyacentes a los efectos inducidos por la incisión quirúrgica y otras entradas nocivas durante la cirugía. El dolor en la periferia es detectado por dos tipos de neuronas, las fibras C y fibras A delta.

Cuando el tejido es lesionado, se liberan aminoácidos excitadores como aspartato o glutamato, los cuales estimulan receptores de los nervios periféricos que transmiten el estímulo a los ganglios de la raíz dorsal de la médula donde la información es procesada para ser enviada hacia el sistema nervioso central a través de dos vías: espinotalámica y espinoreticular. La vía espinotalámica cruza al lado contrario de la médula por la comisura del asta anterior y asciende por los cordones anteriores y laterales hasta el tálamo. La vía espinoreticular, asciende en posición antero-interna al fascículo espinotalámico lateral. El tálamo y la sustancia reticular hacen sinapsis con la corteza parietal en los centros somatosensoriales primarios, localizados en la región pre y postrolándica, que modifican la intensidad del dolor y envían estímulos inhibitorios vía opioide y aminérgicas, a las astas posteriores de la médula donde se liberan sustancias inhibitorias. Se sabe que el daño tisular asociado a lesión quirúrgica a menudo produce hiperalgesia, como respuesta exagerada a estimulación nociva y respuesta espontánea al dolor por sensibilización periférica y central.

La analgesia preventiva, se obtiene por la acción de fármacos antagonistas de los receptores de aspartato y glutamato, neurotransmisores que son liberados durante la lesión tisular, que al unirse percepción del estímulo doloroso a nivel de las terminaciones nerviosas periféricas, que envían los estímulos a los ganglios posteriores de la médula, posteriormente a la sustancia gris de la médula, el estímulo es transmitido al sistema nervioso central. Del tálamo y sustancia reticular, el estímulo es enviado a la corteza cerebral, al lóbulo parietal y a la zona somatosensitiva primaria, esta última envía respuestas inhibitorias descendentes hacia las astas posteriores de la médula a través de la vía opioide y aminérgica. En la práctica clínica, recientemente se han usado estos antagonistas por su selectividad para producir sedación, analgesia y ansiólisis, reduciendo los requerimientos de analgésicos y anestésicos, y por supuesto mejorando el procedimiento anestésico.

Introducción

La dexmedetomidina es un agonista de los receptores α_2 adrenérgicos, bloquea los receptores de aspartato y glutamato liberados por el tejido lesionado, por lo que es útil en analgesia preventiva. ⁸ Se ha observado que dexmedetomidina produce sedación y analgesia, a do-

sis de 1 mcg/kg de peso, con una concentración plasmática de 0.6 ng/ml, proporcionando sedación, hipnosis y analgesia sin depresión respiratoria. ⁹ El sitio de acción de la dexmedetomidina, es el locus coeruleus. Su acción analgésica es mediada por un mecanismo similar a nivel del cerebro y médula espinal. Reportes de varios experimentos han demostrado que el sitio de acción de los agonistas α_2 adrenérgicos, para efectos analgésicos, es espinal. ¹⁰

La dexmedetomidina tiene propiedades simpaticolíticas, disminuye la ansiedad, produce estabilidad hemodinámica, e interrumpe la respuesta al estrés. Su acción está mediada por receptores adrenérgicos α_2 post-sinápticos, que a su vez actúan sobre las proteínas G inhibitorias sensibles a toxina pertusis.

Los agonistas α_2 adrenérgicos, son usados como analgésicos y sedantes; con acción en el núcleo del rafe magno, localizado en la región rostroventromedial de la médula, considerados una importante fuente de control descendente de las neuronas receptoras espinales del dolor. ¹¹ Su acción analgésica es debida a inhibición de la liberación de neurotransmisores excitadores en la médula espinal, donde existe gran número de excitadores α_2 adrenérgicos. ¹² Se sabe que la información preoperatoria al paciente, puede reducir la ansiedad del mismo, los requerimientos de analgesia y días de estancia hospitalaria. ¹³

“El dolor se ha valorado a través de la escala visual análoga, para medir la percepción del dolor y para comparar la potencia y eficacia de analgésicos.”

El dolor se ha valorado a través de la escala visual análoga, para medir la percepción del dolor y para comparar la potencia y eficacia de analgésicos. ^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14}

Reporte de caso

En Septiembre del presente año se solicita la interconsulta de anestesia y algología en un hospital médico veterinario reconocido en la ciudad de Toluca, Estado de México, para realizar una intervención quirúrgica en un paciente canino, hembra de 6 años de edad, con un peso de 38 kg, con antecedentes de adenoma (mastocitoma) de glándula mamaria unilateral izquierdo, con cuadros de dolor no controlado adecuadamente, con presencia de fistula en el área tumoral activa, por lo cual los propietarios de la paciente solicitaron al cirujano veterinario, un anestesiólogo particular, para la seguridad en el procedimiento quirúrgico y el adecuado manejo del dolor posoperatorio, dicho paciente ingreso al hospital por presentar dolor agudo cutáneo, la valoración preanestésica confirmó la presencia de zona neoplásica y se realizó estudio radiográfico, ►



Léalo en web



para verificar si había invasión a distancia (metástasis), la cual no mostró cambios, ni datos compatibles con la misma, sin embargo se tomaría una biopsia intraoperatoria para histopatología, la intervención se programa para el siguiente día.



En la valoración algológica el paciente presenta dolor cuantificado por Escala de valoración algológica de F. Tendillo modificada, lo cual dió un grado 6, con cambios en el comportamiento del paciente corroborado por cuestionario de los autores, basado en comportamiento y signos clínicos en el paciente, dando datos correspondientes a dolor agudo con irradiaciones proximales debido a la innervación abdominal superficial y sensibilización de nociceptores a distancia.



De acuerdo a la valoración preanestésica el paciente es clasificado ASA II según la American Association of Anesthesiologists. En la actualidad se sabe que a mayor grado de dolor preoperatorio, mayor será el grado de presentación del dolor agudo posoperatorio en cualquier tipo de intervención quirúrgica, es por ello que el objetivo es tratar el dolor desde el periodo perioperatorio, es decir, antes, durante la intervención y después de la misma, bajo la modalidad que los autores llamamos analgesia polimodal balanceada preventiva.

Y para entender este concepto en necesario hacer una revisión de los eventos nociceptivos que ocurren ante la injuria tisular y previa a ella, para poder identificar el porqué del uso de dexmedetomidina en asociación con otros fármacos y la técnica que utilizamos en este reporte de caso con revisión de literatura.

• **Respuesta fisiológica antes y durante la injuria tisular.** Respuesta a la estimulación inicial de receptores. El proceso físico de corte y tracción de tejidos, estimula terminaciones nerviosas libres y nociceptores específicos que transmiten sus impulsos a través de las fibras A delta y C. Estas fibras representan alrededor del 70 a 90 % de los nervios periféricos. No se sabe qué porcentaje actúa bajo circunstancias normales y cuánto como “reserva”, conocida como fibras aferentes primarias silentes. Estos impulsos generarán respuestas axonales, reflejos espinales y estimulación del SNC medular y supraespinal. Como respuesta inicial, además de los reflejos medulares de contracción muscular, se produce la liberación local de los numerosos mediadores de la inflamación. Existe evidencia de la participación del sistema simpático, aunque el o los mecanismos subyacentes no están claros. Esto que algunos han llamado “mediadores del dolor”, es lo que da origen a la:

• **Sensibilización periférica**

Caracterizada por: Disminución del umbral de activación de los receptores; acortamiento en la latencia de respuesta hasta el grado de producir dolor espontáneo sin un estímulo obvio y una exagerada respuesta dentro del sistema nervioso periférico ante un estímulo dado (los pacientes manifiestan dolor prolongado luego de que el cirujano revisa su herida). Clínicamente, los pacientes manifiestan hiperalgesia primaria, de manera que leve presión sobre el área de la incisión, causa dolor significativo.

• **Sensibilización central**

Es la consecuencia del incremento, actividad dependiente, de la excitabilidad de las neuronas espinales. Los aminoácidos excitatorios implicados en la nocicepción (*glutamato y aspartato*) y los numerosos péptidos que cumplen funciones moduladoras (*taquiquininas, péptido gen relacionado a la calcitonina, somatostatina, polipéptido intestinal vasoactivo, galanina, bombesina, neurotensina*) están todos presentes en las fibras aferentes y son liberados por la estimulación nócica. Estos cambios contribuyen al aumento de sensibilidad no solo en la herida sino también en tejidos cercanos no lesionados (*ampliación del campo receptivo*), dando lugar a lo que se ha llamado hiperalgesia secundaria.

Muchos estudios en animales han demostrado que la administración de analgésicos antes de que se produzca la injuria, es más efectiva que si se administran después de la misma, previniendo o al menos disminuyendo la sensibilización central.

• **Mediadores a distancia**

Luego de producida la injuria tisular, sabemos que se liberan sustancias que tienen efectos sobre la sensibilización periférica y central al dolor, pero también algunas de ellas ejercen acciones en otros sistemas y órganos, especialmente a nivel inmunológico. Las citocinas, juegan un papel central en la respuesta inflamatoria aguda iniciada por trauma o infección. Las interleukinas IL-1, TNF- α e IL-6, tienen efectos locales y sistémicos, los cuales procuran limitar la injuria y la infección, además de proveer un adecuado entorno para la reparación tisular y cicatrización. Los efectos locales incluyen: migración de neutrófilos, linfocitos y monocitos en las áreas inflamadas, como resultado de un incremento en la permeabilidad endotelial, adhesión de moléculas y citocinas quimiotácticas (quimocinas) tales como la IL-8. Los cambios sistémicos incluyen: neutrofilia, fiebre, liberación de ACTH, disminución de los niveles circulantes de zinc y hierro y síntesis de proteínas de fase aguda por el hígado. ►



La mejor opción para el Médico Veterinario, ya que cubre tanto el radiodiagnostico intra-oral, como el de cuerpo completo en pequeñas y medianas especies.

CORIX PRO® 70 - WM DUAL MODE

Versión para Montaje a Pared que ofrece el mayor alcance ocupando un mínimo de espacio.

CORIX PRO® 70 DUAL MODE

Lo tiene todo... Y al precio más competitivo!!!



Al sustituir el **CONO CORTO** para diagnostico intra-oral con nuestro exclusivo **BEAM CENTERING DEVICE**, Mod. Q100 (Opcional), el CORIX PRO® 70 produce radiografías de calidad colimadas a las dimensiones físicas de un cassette standard, o sensor CCD, de 8" x 10" hasta 14" x 17", permitiendo el radiodiagnóstico veterinario de cuerpo completo en pequeñas y medianas especies.

CORIX MEDICAL SYSTEMS®

Technology and reliability in X-Ray Equipments,

Since 1974.

Manufactured in North America.

CORIX PRO® 70 - MM DUAL MODE

Versión de Base Móvil que se desplaza con excelente estabilidad y movilidad



CORAMEX S.A.
A Division of CORIX MEDICAL SYSTEMS®
Lauro Villar No. 94-B, 02440 Mexico, CDMX.
Tel. +52-55-5394-1199
Fax: +52-55-5394-8120 ~ www.corix.us



Todos éstos son componentes de una respuesta de fase aguda, respuesta homeostática a un insulto fisiológico mayor, tal como trauma, infección o cirugía.



Grandes dosis de glucocorticoides han sido usadas con éxito para disminuir la respuesta de IL-6 y la fase aguda en cirugías mayores abdominales, pero desafortunadamente fue asociado a una alta incidencia de problemas quirúrgicos como dehiscencia de puntos.



Por otro lado, el aumento de cortisol como respuesta a la cirugía, es suficiente para regular en menos (down regulate) la producción de IL-6, tendiendo a equilibrar el complejo mecanismo de activadores e inhibidores.



Como resultado de los eventos fisiológicos revisados, sabemos que el dolor postoperatorio es de tipo agudo y cuyo tratamiento puede subdividirse en inicial y tardío, ya que los dos tiempos representan perspectivas y problemas diferentes en un mismo paciente. Su tratamiento puede ser una exigencia para el paciente, pues no está exenta de riesgos, algunos de ellos potencialmente peligrosos. En el control del dolor postoperatorio inicial y tardío en los procedimientos quirúrgicos, el anestesiólogo tiene una gran oportunidad de influir en la calidad de atención y en la satisfacción de su paciente, cuando se piden sus servicios por parte del profesional. El tratamiento de la problemática del dolor postoperatorio requiere de una estrategia individual en el preoperatorio, un plan anestésico individualizado y un estrecho control postoperatorio que pueda modificar los planes de acción previos. (8, 10, 11, 12, contribución del autor).

Analgesia preventiva

Después del análisis de los eventos fisiopatológicos del dolor y la importancia de tratamiento del mismo, es necesario hacer una descripción de las ventajas que tiene tratar el dolor desde el periodo preoperatorio y no solo cuando este ya está presente, si no antes de que se instaura; concepto al que se ha y hemos denominado “analgesia preventiva balanceada perioperatoria”.

La cirugía es una forma de injuria “premeditada”. Eso nos da la posibilidad de prevenir la aparición del dolor, actuando sobre sus mecanismos fisiopatológicos, antes de que éstos se manifiesten plenamente.

A partir de una editorial de Wall en 1988, se realizaron y publicaron numerosos estudios clínicos para corroborar los efectos preventivos de diferentes tratamientos analgésicos para dolor postoperatorio. Preemptive, es un vocablo inglés sin traducción literal al español, que

significa: con derecho preferente, o emprender algo para impedir que ocurra un hecho o situación, habitualmente displacentera; apropiarse o actuar por uno mismo antes que otros. No es estrictamente sinónimo de preventivo, que significa prepararse de antemano para una cosa, tomar medidas o precauciones.

Definiciones de Analgesia preventiva: Según Igor Kissin es: “el tratamiento antinociceptivo que previene el establecimiento de un procesamiento central alterado de los impulsos aferentes, el cual amplifica el dolor postoperatorio”. La definición más amplia sobre la que han trabajado en los últimos estudios es: “El tratamiento que previene el establecimiento de sensibilización central causada por injurias quirúrgicas o inflamatorias (cubre el período de la cirugía y el período inicial del postoperatorio).

Otros autores tomaron solamente la sensibilización causada por la incisión, sin considerar el factor inflamatorio posterior y otros una definición demasiado simplificada: “la analgesia que comienza antes de la cirugía”.

Exceptuando la última, las definiciones modernas orientan claramente hacia el foco u objetivo del tratamiento analgésico del dolor agudo, incluyendo para algunos autores, las situaciones de dolor agudo donde se accede al tratamiento luego de producida la injuria, como es el caso de los traumatismos o quemados, donde a pesar de no poder realizar una terapia verdaderamente preventiva del dolor, se pueden utilizar los conceptos fisiopatológicos y la experiencia clínica y de laboratorio para evitar o revertir según el caso, la sensibilización central mencionada.

Hipótesis básica: Ciertas intervenciones terapéuticas antes del estímulo doloroso, pueden prevenir o atenuar el dolor subsecuente o disminuir el requerimiento de analgésicos, comparando con idéntico tratamiento administrado después de producido el daño.

Los estudios básicos y clínicos de dolor han revelado que una gran proporción de los mecanismos que producen señales extrañas y síntomas como alodinia, hiperalgesia e hiperpatía, después de la injuria tisular, se atribuyen a excitabilidad aumentada o a sensibilización, derivada de los cambios biológicos en neuronas del cuerno dorsal de la médula espinal como consecuencia de estímulos nocivos excesivos desde los tejidos de la herida. El mecanismo propuesto para evitarlo es la prevención o reducción de las respuestas de hiperexcitabilidad o “memoria” de dolor en el sistema nervioso. ▶▶

NUEVO PRODUCTO

DESPARASITACIÓN EFICAZ EN UN SOLO MOVIMIENTO



ANTIPARASITARIOS DE EQUINOS

Antiparasitario preventivo en pasta oral, con alto nivel de seguridad.

Eficaz contra los estróngilos en equinos, yeguas gestantes y burros

Fácil de dosificar y administrar

PISAFEN EQ®

Fenbendazol 100 mg

No de Registro: 7833-387



Salud animal
Bienestar humano®

Síguenos en:   
www.pisaagropecuaria.com.mx



Actualmente el objetivo del tratamiento preventivo es evitar la sensibilización central producida por el ingreso de impulsos nociceptivos de suficiente intensidad y duración. Esto excede la hipótesis básica, incluyendo tratamiento adecuado desde antes, durante y después de producida la noxa. El control del dolor debe ser prioridad fundamental, tanto como cualquier otro cuidado médico que requiera el paciente, buscando la satisfacción del propio paciente por su estado y cuidados. Se debería hacer hincapié en: Maximizar la función minimizando los efectos del trauma quirúrgico en el período de recuperación. (función pulmonar, deambulación, alimentación, etc.), Prevenir y disminuir la respuesta metabólica al estrés quirúrgico en el período postoperatorio. Control del dolor con pocos o ningún efecto adverso asociado.

Promover la rápida recuperación evitando retrasos en la vuelta a la funcionalidad normal. (Externa- ción temprana). Por éstas razones es más razonable, tener un enfoque multimodal antes, durante y después del estímulo quirúrgico, es decir, analgesia balanceada perioperatoria, considerando como para cualquier tratamiento médico, la relación riesgo / beneficio en cada situación en particular y para cada fármaco y vía de administración. (Contribución del autor y coautor, ^{15, 16, 17, 18}).

Técnica anestésica

La paciente se premedicó (30 minutos antes del procedimiento) con 500 mg de amoxicilina/125 mg de ácido clavulánico/ P.O. como profilaxis antimicrobiana, la cual se continuó en el posoperatorio, 1 Mcg/ kg de Dexmedetomidina diluida y administrada durante 20 minutos la dosis total/ E.V., en asociación con 25 mg de Tapentadol/ P.O., en asociación con 7.5 mg de meloxicam/P.O., asociando 20 mg de omeprazol/ P.O., y 10 mg de metoclopramida/ 4 mg de ondansetrón respectivamente/ I.M. Para la inducción de la anestesia utilizamos Fentanyl a dosis de 2.5 Mcg/ kg E.V. lenta, Propofol a dosis de 2 mg/kg E.V y bromuro de rocuronio a dosis de 0.6 mg/ kg, previa preoxigenación con mascarilla facial por cinco minutos. Dimos apoyo ventilatorio hasta que alcanzamos una relajación neuromuscular adecuada, monitoreado y comprobado por nuestro estimulador neuromuscular; bajo laringoscopia directa, colocamos el Tubo

Endotraqueal (TET) adecuado para este paciente; lo conectamos al circuito de anestesia y administramos oxígeno (O2) al 100%, a cinco litros por minuto junto con sevoflurano al 2%.

La monitorización que utilizamos fue no invasiva a través de electrocardiografía de contacto, presión arterial diastólica y sistólica, oximetría de pulso, temperatura vía óptica, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria e índice bispectral del nivel de conciencia (BIS).

Conclusiones

De acuerdo a la literatura consultada tanto en anestesiología veterinaria como anestesiología en humanos, tanto la sedación como la ansiólisis son elementos fundamentales para una buena medicación preanestésica y que los agonistas alfa-2 tienen ambos efectos, estos medicamentos cubrieron éste propósito. Anta y colaboradores realizaron un estudio en el cual midieron la estabilidad hemodinámica y las concentraciones plasmáticas de catecolaminas en pacientes premedicados con dexmedetomidina sometidos a cirugía ginecológica. Se encontró disminuida la concentración de noradrenalina, pero sólo en el grupo con dexmedetomidina se atenuó la respuesta de las catecolaminas ante la anestesia y la cirugía; de la misma manera, el tiempo que tardó en despertar fue significativamente menor con dexmedetomidina.

También hemos encontrado que las dosis de inducción de tiopental o propofol se ven reducidas en pacientes premedicados con agonistas alfa-2.

La premedicación con dexmedetomidina atenúa las respuestas hemodinámicas a la IOT, disminuye las concentraciones plasmáticas de catecolaminas durante la anestesia, reduce los requerimientos de anestésicos inhalados y opioides perioperatorios con sólo una leve depresión respiratoria, de igual manera, disminuye la presencia de escalofrío posoperatorio.

Uso transanestésico: Uno de los principales hallazgos con el uso de los agonistas alfa-2 fue el hecho de disminuir la respuesta al estrés quirúrgico tanto transoperatorio como postoperatorio. También se hemos y han reportado disminución en los requerimientos de anestésicos, tanto opiáceos, como en anestésicos inhalatorios. ►

“Actualmente el objetivo del tratamiento preventivo es evitar la sensibilización central producida por el ingreso de impulsos nociceptivos de suficiente intensidad y duración.”

LÍNEA OFTALMOLÓGICA



Neomicina y Dexametasona



Polimixina B, Neomicina, Gramicidina



Diclofenaco Sódico



Hialuronato de sodio



Tobramicina



Ciprofloxacino



Prednisolona



Fluocinolona, Propilenglicol



Otro de los efectos de estos medicamentos que hemos observados en el sistema nervioso central es la capacidad de reducir los requerimientos de anestésicos, independientemente de que anestesia sea intravenosa, inhalatoria o con técnica locorreional.

El incremento en la presión intraocular de los pacientes tratados con agonistas alfa-2 se atenuada al momento de la laringoscopia e intubación orotraqueal.

Uso postanestésico: Se ha informado y lo comprobamos, que los agonistas alfa-2 son de utilidad en los pacientes agitados e hipertensos en la unidad de cuidados post anestésicos. En pacientes programados para cirugía electiva de oído, nariz o faringe bajo anestesia general, la incidencia de escalofrío postquirúrgico (40%) la eliminamos administrando agonistas alfa-2. De igual manera, se eliminó el escalofrío en pacientes sometidos a artroscopia de rodilla bajo anestesia epidural.

Diferentes estudios y nosotros reportamos menores requerimientos de analgésicos de rescate en pacientes a los que se les administró algún agonista alfa-2 antes o durante la cirugía; o inclusive como analgésicos para el control del dolor durante el mismo posoperatorio. El reporte de caso con la técnica anestésica utilizada demostró un excelente manejo del dolor perioperatorio, en cuanto a la dexmedetomidina un nuevo analgésico con amplio espectro en modelos de dolor crónico y agudo y posiblemente presenta un mejor perfil de tolerancia.

Para este objetivo los autores y las fuentes consultadas recomendamos más estudios para establecer su uso rutinario en el posoperatorio en pacientes veterinarios, así como en humanos de acuerdo a las fuentes consultadas y a nuestra experiencia y colaboradores de éste reporte de caso. Sin embargo en éste, las características más sobresalientes las podemos citar en los siguientes puntos:

1. Las dosis de los fármacos preanestésicos (analgésicos y tranquilizantes) se redujeron en un 40 a 50 %, con la técnica de analgesia preventiva balanceada o polimodal perioperatoria, al utilizar los efectos sinérgicos dados por las asociaciones farmacológicas, con la ventaja de reducir la presencia de efectos colaterales de cada uno de los fármacos cuando son utilizados solos, pero para este hecho la farmacología preoperatoria hace su importantísimo papel de anticiparse ante este hecho, por lo que los efectos colaterales que se

mencionaron con el uso de opiáceos de mediana potencia, en especial la dexmedetomidina; fueron abatidos con éxito con la asociación farmacológica expuesta en el respectivo apartado de este reporte de caso. El manejo del dolor preoperatorio, intraoperatorio y posoperatorio (fase perioperatoria) fue de excelente calidad y lo pudimos corroborar con el monitoreo no invasivo que utilizamos en este reporte de caso, al igual con el electrocardiografía, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, pulso, oximetría (PaO₂), tensión arterial, temperatura e índice bispectral del nivel de conciencia (BIS) el cual se mantuvo en valores correspondientes a un plano quirúrgico superficial ideal para la intervención quirúrgica en donde no era necesario inducir hipnosis, hecho que es importante para la asociación farmacológica, ya que no mostró signos de depresión del sistema nervioso central utilizando las dosis medias e incluso mínimas, dando como resultado otra ventaja que ofrece la técnica de analgesia polimodal o balanceada perioperatoria.

Con este trabajo queremos hacer notar la importancia que tiene la investigación futura no solo de la dexmedetomidina como nueva opción farmacológica alfa 2 adrenérgica en el manejo del dolor perioperatorio; si no también, el desarrollo de nuevas asociaciones de fármacos para lograr el mismo objetivo, ya que en la actualidad el dolor para poderlo abolir en necesario bloquear más de una de sus cuatro fases, o mejor aun anulando los eventos fisiológicos de las cuatro, meta que desde hace algunos años ha tomado gran importancia en el campo de la Anestesiología Veterinaria y Humana, y una de sus subespecialidades, la algología en pacientes veterinarios y humanos.

Agradecimientos

Los autores agradecemos la participación y colaboración al equipo quirúrgico y técnico del hospital en Toluca, por realizar con éxito la intervención quirúrgica, con la cual fue posible la elaboración de este reporte de caso para la educación continua en el área de anestesiología y algología para la comunidad Médico Veterinaria nacional; así como para los educandos de estas disciplinas biomédicas.

Así mismo agradecemos la colaboración como co- autor y en especial al Médico Anestesiólogo Pediatra Rafael Argueta García + con su enseñanza de toda mi formación fue posible realizar este documento técnico científico ■

Bibliografía

1. Paulin, D.J.; Chen, C.; Penaloza, D.A.; Polissar N.L., Buckley FP. Pain as a factor complicating recovery and discharge after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2002;95(3):627-634.
2. Katz, J. Brian P y cols. Preemptive Analgesia. *Anesth.* 1992;77:439-446.
3. Celerier E, Rivat C, Jun Y, Laulin JP, Lancher A, Reynier P, Simonnet G. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats. *Anesth* 2000;92:465-72.
4. Belleville JP, Denham SW, Bloor Byron C, Maze M. Effects intravenous dexmedetomidine in Humans. *Anesth* 1992;77:1125-1133.
5. Yates P, Dewar A, Edwards HN., Fentiman B, Najman J, Richardson V, Fraser J. The prevalence and perception of pain among hospital in-patients. *J Of Clin Nur* 1998;7(6):521-530.
6. Mikito K, Hiroaki W, Nishikawa K, Takahashi Toshiyuki T, Kozuka Y, Tomoyuki K, Keiichi O, Akiyoshi
7. N. Different mechanisms of development and maintenance of experimental incision-induced hyperalgesia in humanskin. *Anesth* 2002;97(3): 550-559.
8. Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP, Maze M. The α_2 adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesth* 2000;98:428-36.
9. Kanda T, Ohta Y, Kida A, Kemmotsu O. The effect of alpha 2 adrenergic drugs on the activity of neurons in the rat nucleus raphe magnus in vitro. *Anesth analg* 1999;88(2):459-461.
10. Eisenach JC. ¿Preemptive Hyperalgesia, Not Analgesia? *Anesth* 2000;92(2):308-309.
11. Groeben H, Mitzner W, Brown RH. Effects of the alpha 2 adrenoceptor agonist dexmedetomidine on bronchoconstriction in dogs. *Anesth* 2004; 100:359-63.
12. Ruesch S, Levy, Jerrold H. Treatment of persistent tachycardia with dexmedetomidine during off pump cardiac surgery. *Anesth Analg* 2002; 95(2):316-318.
13. Wienbroun AA, Ben AR. Dextromethorphan and dexmedetomidine, new agents for the of perioperative pain. *Eur J Surg* 2001; 167:563-9 Internet.
14. Shahabaz RA, Ebert, Thomas J. The efficacy side and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation. *Anesth Analg* 2002; 95(2):461-466.
15. Tuchman M, Barrett JA, Donevan S, et al. Central sensitization and Ca(V)alpha₂delta ligands in chronic pain syndromes: pathologic processes and pharmacologic effect. *J. Pain.* 2010;11: 1241-9.
16. Uchitel OD, Di Guilmi MN, Urbano FJ, et al. Acute modulation of calcium currents and synaptic transmission by gabapentinoids. *Channels (Austin).* 2010;4:490-6.
17. Wade WE, Spruill WJ. Tapentadol hydrochloride: a centrally acting oral analgesic. *Clin Ther.* 2009; 31:2804-18.
18. Bee LA, Bannister K, Rahman W, et al. Mu-opioid and noradrenergic alpha(2)-adrenoceptor contribution to the effects of tapentadol on spinal electrophysiological measures of nociception in nerve-injured rats. *Pain.* 2011;152.

Toluca, México a 4 de Septiembre del 2019

Última modificación: 5 jul. 2020

Diagnóstico de Laboratorio del Moquillo Canino.

PALABRAS CLAVE > Moquillo canino > virus moquillo canino > diagnóstico clínico > diagnóstico de laboratorio

MVZ. Luis Antonio Calzada Nova.

MVZ. Leticia Vázquez Manríquez.

Laboratorio Dac Novis

Resumen

El diagnóstico del moquillo canino requiere de un conocimiento detallado de las características del virus, de los factores de riesgo ambientales, de convivencia con otros perros y del tipo de dueño que favorecen la posibilidad de la infección. Asimismo, se requiere una correcta valoración médica de los pacientes para determinar su estado de salud, en general y en caso de observar datos de enfermedad confirmar con un correcto interrogatorio y una sistemática exploración física, la posibilidad establecer los diagnósticos de presuntivo y de sospecha.

Para establecer el diagnóstico de certeza el médico veterinario zootecnista dispone de una variedad de recursos de laboratorio que le permitirían confirmar sus hipótesis diagnósticas con un alto grado de certeza, pero con la premisa de que cada prueba debe de ser interpretada teniendo como base el conocimiento detallado de la fisiopatología de la enfermedad y los signos clínicos observables dentro de cada etapa. Es factible, obtener pruebas que nos den resultados falsos negativos por un incorrecto muestreo del paciente y no por la imprecisión de la prueba misma. Hasta ahora no hay mejor sistema de diagnóstico para reconocer una enfermedad con síntomas tan diversos y a veces desconcertantes, que la valoración clínica de un médico veterinario zootecnista bien entrenado.



Diagnóstico de certeza

Establecido el diagnóstico presuntivo, es decir determinada la hipótesis diagnóstica, y siguiendo el razonamiento hipotético-deductivo, lo procedente es la realización de pruebas de laboratorio o gabinete confiables, que permitan confirmar con certeza su aprobación o rechazo.

Las pruebas de laboratorio con las que se pretende confirmar el diagnóstico de moquillo canino han ido evolucionando conforme los avances científicos lo han permitido, y todas ellas tienen ventajas y desventajas que el médico veterinario zootecnista debe ponderar para darle su valor diagnóstico real.

Todas las pruebas de laboratorio basan su confiabilidad en su sensibilidad y su especificidad, que en palabras sencillas se entiende:

- Sensibilidad, es la capacidad que tiene una prueba para detectar los casos positivos, expresado en porcentaje. Cuanto mayor es la sensibilidad del test, más enfermos serán diagnosticados adecuadamente.
- Especificidad, es la capacidad que tiene una prueba para detectar exclusivamente los casos positivos, expresado en porcentaje, en otras palabras, es la capacidad de la prueba para dar como casos negativos a los casos realmente sanos. Cuanto mayor es la especificidad del test, más sanos serán diagnosticados adecuadamente.

Uno de los elementos que más afecta la sensibilidad de las pruebas para el diagnóstico del moquillo canino es el lugar del muestreo y el momento, dentro de la fisiopatología en el que se realice, con lo cual se pueden afirmar los siguientes enunciados:

- Las tonsilas, es el mejor lugar en donde muestrear a un paciente con moquillo canino agudo, ya que, se sabe que el virus es identificable desde el día 1 de la infección y permanece en todos los tejidos linfoides, mientras no se reestablezca la respuesta inmune sistémica y se produzca el aclaramiento viral en todos los tejidos linfoides y tisulares.
- En los primeros 6 días, el virus se multiplica en el tejido linfoide pero no en las células epiteliales, por lo que el muestreo en el periodo de incubación debe de realizarse en las tonsilas, o de ser factible en otro tejido linfoide.

- El virus aparece en la sangre, asociada a linfocitos y monocitos circulantes infectados, después del día 3 y la viremia asociada a leucocitos es persistente en los pacientes que padecen la enfermedad con más intensidad. A diferencia de los perros que tienen una respuesta inmune moderada a normal en donde la viremia será de menor duración.

- El virus se localiza en la mucosa conjuntival, nasofaríngea, vaginal y/o prepucial después del día 7 posinfección. Siendo la mucosa conjuntival el sitio en donde persiste durante más tiempo la infección cuando se decida muestrear en las mucosas.

- En pacientes con neuroinfección aguda, por lo general ocurre después de 21 días de haberse infectado, puede cursar con viremia persistente asociada a leucocitos si el paciente no establece una buena respuesta inmune, o bien, evolucionar con neuroinfección, ya sin viremia y con aclaramiento viral de los tejidos epiteliales y linfoides, en estos pacientes el virus se puede identificar con técnicas de inmunohistoquímica en biopsias de las almohadillas digitales, también puede ser de gran utilidad el análisis del líquido cerebro espinal, para identificar la infección en el sistema nervioso central.

- En los perros con neuroinfección crónica el realizar pruebas de diagnóstico de moquillo para detectar antígenos en tejidos linfoides o epiteliales tendrá, generalmente, resultado será negativo. La prueba más sensible para estos casos será la de RT-PCR de líquido cerebroespinal.

Con las premisas anteriores establecidas se analizarán las diferentes pruebas de laboratorio que permitirían confirmar el diagnóstico de la enfermedad.

Diagnóstico de Laboratorio

El diagnóstico de laboratorio es necesario para confirmar la infección por el virus del moquillo canino y así validar o desechar nuestra hipótesis diagnóstica.

Aislamiento viral

El aislamiento del virus es la prueba definitiva de la infección por el virus del moquillo canino, que tendría un 100% de sensibilidad y especificidad en los casos agudos, no así en los crónicos, actualmente puede obtenerse con un cocultivo de linfocitos de animales sospechosos y líneas celulares que expresen la molécula CD 150 ▶

(SLAM), después del aislamiento inicial, el virus puede adaptarse para crecer en líneas celulares primarias de pulmón de perro o convencionales, incluyendo la de riñón de perro Madin-Darby o células Vero, lo cual ha eliminado la necesidad de usar células mononucleares activadas.

El aislamiento viral complementado con microscopía electrónica sería la prueba definitiva de que se ha identificado al agente causal de la enfermedad, pero su uso se limita a la investigación, en virtud de que su implementación es de alto costo, de equipamiento y entrenamiento muy especializado, por lo que resulta totalmente impráctico para su aplicación en la clínica.

Detección directa e identificación de ácidos nucleicos virales

Con el avance de la biotecnología moderna se han desarrollado los ensayos diagnósticos basados en la secuenciación y la amplificación de ácidos nucleicos. Estos métodos están entre las mejores técnicas para detectar agentes patógenos a partir de muestras clínicas, con alta sensibilidad y especificidad.

La reacción en cadena de la polimerasa (*PCR*) y sus variantes son las herramientas más comúnmente utilizadas para el diagnóstico de enfermedades de los animales en todo el mundo. El procedimiento de *PCR* consta de dos partes: 1) extracción de ácidos nucleicos y 2) reacción de amplificación. Lo ideal es que ambos procesos estén automatizados para disminuir errores y aumentar la rapidez diagnóstica de todo el proceso. Las tres variantes básicas incluyen: *PCR* en tiempo real, *PCR* múltiple y *PCR* en transcripción reversa (*RT-PCR*).

Para el diagnóstico del moquillo canino mediante la técnica de *PCR* es relevante recordar que el virus contiene un genoma RNA lineal simple de sentido negativo de cadena sencilla, lo que condiciona el uso de la técnica *RT-PCR*.

En la *RT-PCR* el genoma viral la cadena viral *RNA* se retrotranscribe mediante una enzima llamada transcriptasa inversa lo que permite obtener una cadena de *DNA* complementario (*DNAC*), el cual se amplifica mediante una *PCR* tradicional. La amplificación exponencial mediante *RT-PCR* supone una técnica altamente sensible, que puede detectar un número de copias de *RNA* muy bajo.

La sensibilidad, especificidad de la *RT-PCR* hacen de esta técnica la primera elección como prueba diagnóstica de moquillo canino.

Para incrementar la sensibilidad de la prueba *RT-PCR* propone obtener las muestras de tonsilas, mucosa conjuntival, costra flogística y orina.

Ventajas: Muy alta sensibilidad (100%) y especificidad (100%), alta precisión y exactitud, puede detectar virus que no pueden cultivarse, puede trabajar muestras que contiene virus inactivado como resultado de almacenaje, transporte o fijación del tejido inadecuada o prolongada, puede detectar infecciones virales latentes, puede detectar virus unido a anticuerpos en las últimas etapas de una infección aguda o en algunas infecciones persistentes, requiere poca cantidad de muestra.

Desventajas: Requiere equipamiento y entrenamiento especializado, equipamiento de alto costo, reactivos caros, hay pocos laboratorios que ofrezcan la prueba. (Imagen 3)



Imagen 3. Termociclador utilizado para las técnicas de *PCR*

La interpretación de la *PCR-RT* se debe hacer con prudencia dentro del contexto clínico sobre todo cuando el resultado es negativo.

Detección e identificación de antígenos virales

Las técnicas inmunodiagnósticas disponibles para el diagnóstico de la enfermedad producida por el virus del moquillo canino son altamente confiables y disponibles para la práctica clínica y siempre están sujetas a interpretación, ante el resultado obtenido por éstas técnicas se requiere correlacionar la evolución fisiopatológica y los síntomas clínicos con las evidencias del restablecimiento de la respuesta inmune del paciente, ya que, este último dato puede modificar el resultado de la prueba, por ejemplo:

- En los pacientes que se infectan del virus y tienen una buena capacidad de respuesta inmune producirán anticuerpos antes de los 9 días, por lo que, se recuperarán sin haber tenido signos clínicos, y las pruebas inmunodiagnósticas para detección de antígenos virales resultarán negativas.

- En los pacientes con respuesta inmune mas tardía u moderada, se observarán signos clínicos después del periodo de incubación y si realizamos pruebas inmunodiagnósticas para detección de antígenos virales, en los primeros días de la enfermedad clínica las pruebas resultarían positivas, sin embargo, si las pruebas son realizadas semanas más tarde cuando el organismo ya pudo establecer una respuesta inmunitaria, es muy probable que la prueba sea negativa. Lo crítico es que, si el paciente tiene mas de tres semanas evolucionando con su enfermedad, es muy factible que ya tenga neuroinfección y respuesta inmunológica sistémica activa, con aclaramiento de la presencia viral en los tejidos linfoides y epiteliales, con mejoría de los signos clínicos respiratorios y gastrointestinales, y tener una prueba inmunodiagnóstica negativa, por supuesto sería una prueba falsa negativa, ya que, en los siguientes días se podría observar convulsiones tónico-clónicas, dolor cervical y paraespinal, mioclonos rítmicos, estupor mental, anosmia, etc.
- En los pacientes con nula o escasa respuesta inmune las pruebas inmunodiagnósticas para detección de antígenos virales siempre resultarán positivas y el pronóstico de esos pacientes será negativo.

Ensayo Inmunoabsorbente Ligado a Enzimas (ELISA)

Los ensayos inmunológicos son procedimientos en los cuales se utilizan anticuerpos como reactivos enlazantes “específicos”. El ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) utiliza como sus siglas lo

indican una enzima como marcador para mediar la formación de complejos antígeno-anticuerpo. Existen diversas variaciones al método de ELISA para detectar y cuantificar ligandos de alto peso molecular (>30 000 daltons) el marcador enzimático que se emplea en estos análisis se une con un ligando, al producto de esta unión marcador-ligando se le llama conjugado, que puede ser un antígeno, un anticuerpo específico para el antígeno de interés o un anticuerpo para el anticuerpo primario.

Los conjugados enzimáticos son antígenos o anticuerpos unidos en forma covalente a la enzima de elección.

Las combinaciones de enzima y ligando que se emplean en los diversos métodos ELISA incluyen:

- 1) peroxidasa de rábano y su sustrato, peróxido de hidrógeno que en presencia de cromógeno o-fenilendiamina produce un producto color amarillo-naranja medible;
- 2) galactosidasa beta y su sustrato o-nitrofenil-beta-Dgalactopiranosido que se transforma en un producto nitrofenolado amarillento medible, o
- 3) fosfata alcalina y su sustrato p-nitrofenilfosfato que también se transforma en nitrofenolato. Se utiliza ácido sulfúrico para inhibir la actividad enzimática y estabilizar el producto final de reacción que tiene color. Por sus características catalíticas las enzimas son marcadores muy sensibles y versátiles.

Una sola proteína enzimática puede transformar en algunos minutos gran número de moléculas de sustrato en una cantidad igualmente abundante de producto final, produciendo un cambio de color amplificado y que se detecta con facilidad. Casi todas las pruebas ELISA son

ensayos en fase sólida en los cuales se adsorbe un ligando sobre un soporte sólido, actualmente microplacas de 96 pocillos. (Imagen 4) Para incrementar la sensibilidad de

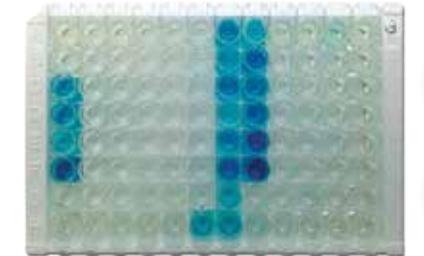


Imagen 4. Microplaca para la prueba de *ELISA*.

la prueba de ELISA para el diagnóstico de moquillo canino se debe de obtener muestras de tonsilas, mucosa conjuntival y costra flogística.

Ventajas: Equipamiento relativamente barato, procedimientos técnicos rápidos y sencillos, alta precisión y exactitud, reactivos relativamente baratos y de larga vida, gran variedad de sustratos y cromógenos que incrementa su versatilidad, muy buena sensibilidad y alta especificidad, puede detectar sustancias en el orden de nanogramos y picogramos por mililitro, requiere poca cantidad de muestra (μ l), de menor costo, menor tiempo, más estables.

Desventajas: Requiere equipamiento y entrenamiento especializado, tiene menos sensibilidad que las técnicas de *PCR*.

Es una de las técnicas de inmunodiagnóstico más modernas cuyas principales ventajas son la simplicidad y rapidez de la prueba. Cada vez son más las aplicaciones de esta técnica, tanto en el ámbito de los test, debido a que no es necesario reactivos ni instrumentación adicional, como en el campo clínico. (Imagen 5) ►►



Imagen 5. Kit comercial para inmunocromatografía para diagnóstico de moquillo canino.



Imagen 6. Placa de prueba de inmunocromatografía positiva a moquillo canino.

Se puede realizar mediante un dispositivo simple desarrollado para detectar la presencia de un antígeno o un anticuerpo específico en la muestra. Este tipo de pruebas son utilizadas comúnmente para el diagnóstico médico tanto para pruebas en el consultorio o de empleo en el laboratorio. Se presenta en un formato de tira, en el cual la muestra problema fluye a lo largo de un sustrato sólido por medio de una acción capilar. (Imagen 6)

La inmunocromatografía se basa en la migración de una muestra a través de una membrana de nitrocelulosa.

La muestra es añadida en la zona del conjugado, el cual está formado por un anticuerpo específico contra uno de los epitopos del antígeno a detectar y un reactivo de detección.

Si la muestra contiene el antígeno problema, éste se unirá al conjugado formando un complejo inmune y migrará a través de la membrana de nitrocelulosa. Si no, migrarán el conjugado y la muestra sin unirse.

La zona de captura está formada por un segundo anticuerpo específico contra otro epitopo del antígeno.

Al llegar la muestra a esta zona, los complejos formados por la unión del antígeno y conjugado quedarán retenidos y la línea se coloreará en este caso como rosa o azul (muestras positivas). En el caso contrario las muestras son negativas.

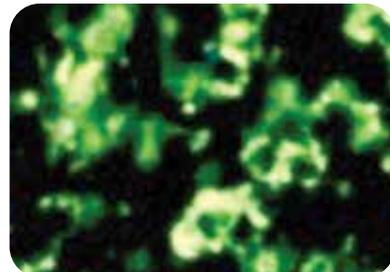


Imagen 7. Kit comercial para inmunocromatografía para diagnóstico de moquillo canino.

La zona control está formada por un tercer anticuerpo que reconoce al reactivo de detección. Cuando el resto de muestra alcanza esta zona, el anticuerpo se unirá al conjugado libre que no ha quedado retenido en la zona de captura.

Esta línea es un control de que el ensayo ha funcionado bien, porque se colorea siempre, con muestras positivas y negativas.

Ventajas: Gran disponibilidad, barata y de larga vida, procedimientos técnicos rápidos y sencillos, alta especificidad (95- 99%), moderada sensibilidad (75 – 89%)

Desventajas: Amplia existencia de proveedores y distribuidores con validación cuestionable de las pruebas, tiene menos sensibilidad que las técnicas de *PCR*, inmunofluorescencia y *ELISA*; requiere interpretación por el clínico.

Inmunofluorescencia

Es un inmunoensayo como la *ELISA*, la inmunocromatografía o la inmunohistoquímica; que basan sus técnicas en la capacidad que tienen

los anticuerpos para unirse con alta especificidad a un determinado antígeno; pero se diferencia de otras técnicas en que aquí el marcador unida al anticuerpo es una molécula fluorescente por ejemplo, el isocianato de fluoresceína. El anticuerpo marcado se hace reaccionar contra un preparado biológico y luego se expone la muestra así tratada a una fuente de luz de onda corta (ultravioleta o azul) seleccionada por medio de un monocromador. Esta luz de onda corta genera fluorescencia de la molécula marcadora en el conjugado, que a su vez emite luz a una longitud de onda más larga (verde, amarillo o naranja). Esta luz emitida puede ser cuantificada con facilidad por fotometría o puede ser observada por medio de un microscopio de fluorescencia.

Es una técnica sensible y específica para muestreo en frotis sanguíneo, frotis conjuntival, tonsilas, sedimento urinario, médula ósea, líquido cerebrospinal.

Ventajas: Se pueden obtener resultados rápidos, se pueden localizar microorganismos específicos en un grupo mixto, alta especificidad (98%), alta sensibilidad (98%)

Desventajas: Costosos en reactivos y equipo, requiere personal especializado, tiene menos sensibilidad y especificidad que las técnicas de *PCR*.

Inmunohistoquímica

Es una técnica se basa en la tinción de tejido fijado e incluido en parafina, procedente de biopsias de piel, ganglios linfáticos, médula ósea y otros tejidos, con anticuerpos monoclonales específicos. La reacción antígeno-anticuerpo en esta técnica es incolora y para hacerla evidente, se utilizan algunos

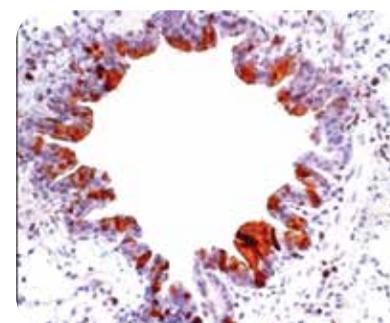


Imagen 8. Prueba de inmunohistoquímica positiva para moquillo canino en epitelio bronquiolar respiratorio.

métodos como la fluorescencia o las reacciones enzima-sustrato que convierten al cromógeno del conjugado, sin color, en un compuesto coloreado que permite identificar el lugar en donde se depositaron los anticuerpos utilizados.

El complejo antígeno-anticuerpo se identifica en el tejido mediante microscopia, localizándolo allí donde se ha unido a moléculas específicas presentes en las células del tejido en estudio. (Imagen 8).

Los datos de alta especificidad que proporciona el análisis inmunohistoquímico son de gran importancia para el diagnóstico final.

La inmunohistoquímica y los métodos de tinción de anticuerpos fluorescentes son de utilidad para demostrar la presencia del antígeno viral en frotis de conjuntiva y en biopsias cutáneas (antemortem) o en secciones de pulmón, intestino, estómago, riñón, cerebro y vejiga urinaria colectados durante la necropsia.

En un estudio con la técnica de inmunohistoquímica in vivo, se obtuvieron biopsias de la piel del cuello en perros infectados por el virus del moquillo canino y realizaron el diagnóstico con un 80% de sensibilidad y un 100% de especificidad.

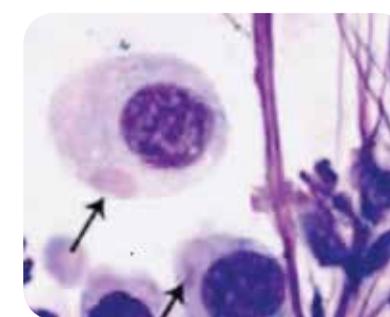


Imagen 9. Cuerpos de inclusión en células epiteliales de un frotis de mucosa conjuntival.

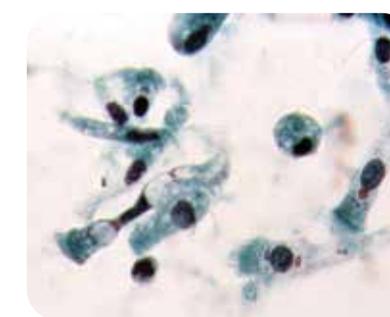


Imagen 10. Cuerpos de inclusión en células epiteliales de un frotis de mucosa conjuntival.

Citopatología

Esta técnica permite identificar estructuras subcelulares anormales formadas como resultado de la infección viral por el moquillo canino. Frecuentemente corresponden a los lugares donde se realiza el ensamblaje de la partícula viral.

Su naturaleza y localización en la célula es característica de cada infección viral, para el caso de los paramixovirus es común observarlos como cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos en leucocitos, eritrocitos y células de estirpe epitelial, con la salvedad de que en las células del sistema nervioso central puede observarse cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos e intranucleares. (Imágenes 9 y 10)

En la enfermedad producida por el virus del moquillo canino solo son visibles en etapas específicas de la infección, de modo que su ausencia no significa que no haya infección viral, pero el hecho de encontrarlos es suficiente evidencia para confirmarla.

Ventajas: Se pueden obtener resultados rápidos, no se necesita equipamiento sofisticado ni caro, no se requiere entrenamiento especializado, se puede realizar en el consultorio, su sensibilidad puede estar próxima al 90%, la cual se puede incrementar si se revisan muestras provenientes de conjuntiva, costra flogística y sedimento urinario. Al igual que las pruebas de inmunocromatografía se puede usar como una prueba de tamizaje para el diagnóstico en la clínica y su confirmación, especialmente ante las pruebas negativas, con la realización de pruebas más sensibles y específicas como *ELISA* o inmunofluorescencia o por *PCR-RT*.

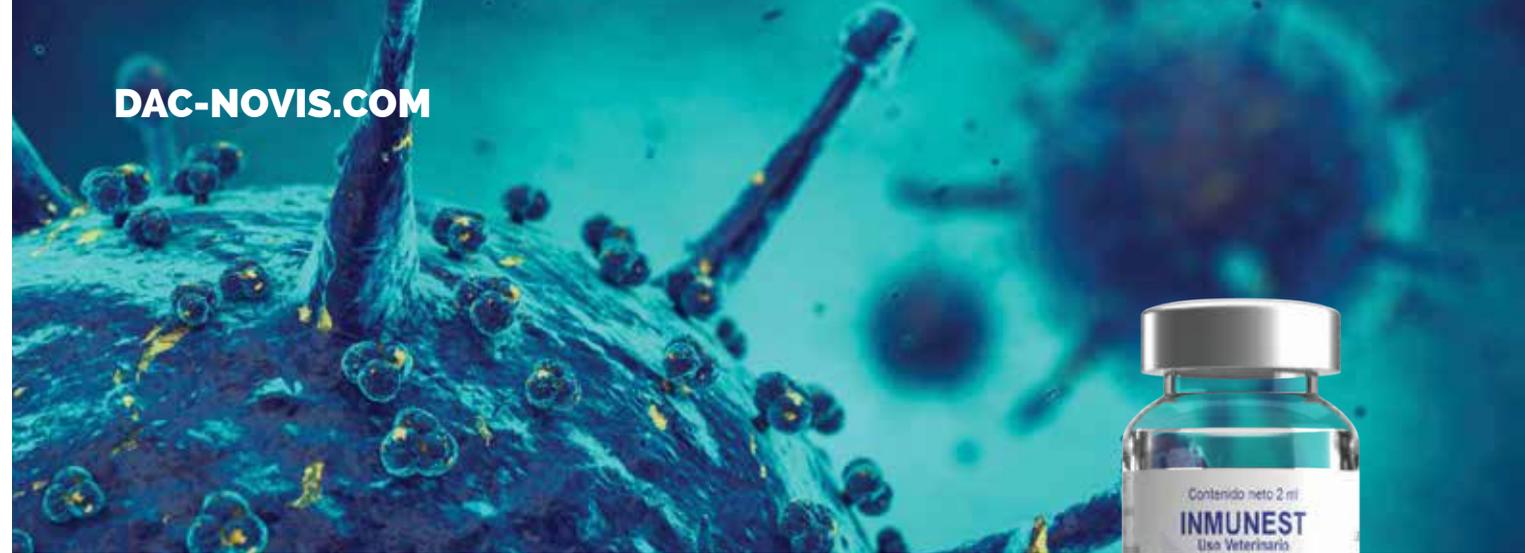
Desventajas: Es inespecífica, ya que sólo evidencia una infección viral, sin poder precisar el tipo de virus.



Bibliografía

- Alcalde R, Kogika MM, Fortunato VA, Coelho BM, Lopes LR, Paiva PB Durigon EL., (2013) Canine distemper virus: detection of viral RNA by Nested RT-PCR in dogs with clinical diagnosis. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.* 50 (1): 74-76.
- Amude AM, Alfieri AA, Alfieri AF. (2006) Antemortem diagnosis of CDV infection by RT-PCR in distemper dogs with neurological deficits without the typical clinical presentation. *Vet. Res. Comm.* 30(6): 679-687.
- Ann DJ, Kim TY, Song DS, Kang BK Park BK. (2008) An immunochromatography assay for rapid antemortem diagnosis of dogs suspected to have canine distemper. *J. Virol. Met.* 147: 244-249.
- Appel MJ (1969). Pathogenesis of Canine Distemper. *Am. J. Vet. Res.* 30 (7):1167-1182.
- Appel MJ. (1987). Canine Distemper virus. In: Appel M. *Virus Infections of Carnivores, Vol I*, New York: Elsevier Science Publisher.
- Axthelm MK and Krakowka S. (1987). Canine distemper virus: early blood-brain barrier lesion. *Acta. Neuropathol.* 75: 27-33.
- Barrett, T. (1999). Morbillivirus infections, with special emphasis on morbilliviruses of carnivores. *Vet. Microbiol.* 69:3-13.
- Brown RA, Morrow A, Heron I and Chong SN (1987) Immunocytological confirmation of a diagnosis of canine distemper using cells in urine. *J. Small Anim. Pract.* 28 (9): 845-851.
- Carroll KC, Hobden JA, Miller SM, Morse SA, Mietzner TA, Detrick B and Sakanari JA. (2016) *Jawetz, Melick & Aldeberg Microbiología Médica.* México:Mc Graw Hill.
- Del Puerto HL, Vasconcelos AC, Moro L, Alves F, Braz GF, Martins AS. (2010) Canine distemper virus detection in asymptomatic and non vaccinated dogs. *Pesq. Vet. Bras.* 30(2): 139-144.
- Elia G, Decaro N, Martella V, Cironi F, Lucente MS, Lorusso, Di Trani L, Buonavoglia C. (2006) Detection of canine distemper virus in dogs by real-time RT-PCR. *J. Virol. Met.* 136: 171-176.
- Frisk AL, König M, Moritz A, Baumgärtner W. (1999) Detection of canine distemper virus nucleoprotein RNA by reverse transcription-PCR using serum, whole blood, and cerebrospinal fluid from dogs with distemper. *J. Clin. Microbiol.* 37 (11): 3634-3643.
- Gillespie JH, Timoney JF., (1983) Hagan y Bruner, *Enfermedades infecciosas de los animales domésticos*, 4° Ed., México, La Prensa Médica Mexicana.
- Greene CE, Vandeveld M., (2012) Canine Distemper. In: Greene CE (ed). *Infectious Diseases of The Dog And Cat*, 4thEd. (pp. 25-42), Athens, Georgia: Elsevier.
- Guzmán-Vázquez E. (2004) Las pruebas de ELISA, *Gac Méd Méx* Vol. 140(3):S48.
- Haines DM, Martin KM, Chelack BJ, Sargent RA, Outerbridge CA and Clark EG. (1999) Immunohistochemical Detection of Canine Distemper Virus in Haird Skin, Nasal Mucosa, and Footpad Epithelium: A Method for Antemortem Diagnosis of Infection. *J. Vet. Diagn. Invest.* 11: 396-399.
- Hao X, Liu R, He Y, Xiao X, Xiao W, Zheng Q, Lin X, Tao P, Zhou P, Li S. (2019) Multiplex PCR methods for detection of several viruses associated with canine respiratory and enteric diseases. *PLoS ONE*. 14(3):e0213295. <https://org/10.1371/journal.pone.0213295>.
- Jinich H, Lifshitz A, García-Mangas-Ramiro M. (2013) Síntomas y signos cardinales de las enfermedades, 6° Ed. México, Manual Moderno.
- Józwik A, Frymus T. (2005) Comparison of the immunofluorescence assay with RT-PCR and nested PCR in the diagnosis of canine distemper. *Vet. Res. Comm.* 29: 347-359.
- Kim D, Jeoung SY, Ahn SJ, Lee JH, Pak SI, Kwon HM. (2006) Comparison of tissue and fluid samples for the early detection of canine distemper virus in experimentally infected dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 68(8): 877-879.
- Kim YH, Cho KW, Youn HY, Yoo HS Han HR. (2001) Detection of canine distemper virus (CDV) through one step RT-PCR combined with nested PCR. *J. Vet. Sci.* 2(1): 59-63.
- Kubo T, Kagawa Y, Taniyama H, Hasegawa A. (2007) Distribution of inclusion bodies in tissues from 100 dogs infected with canine distemper virus. *J. Vet. Med. Sci.K* 69(5): 527-529.
- Liu Ch, Ataúd DL. (1959) Estudios sobre la infección del moquillo canino por medio de anticuerpos marcados con fluoresceína: I. La patogénesis, patología y diagnóstico de la enfermedad en hurones infectados experimentalmente. 3(1): 115-131.
- McLaughlin BG, Adams PS Cornell WD, Elkins AD., (1985), Canine Distemper Viral Inclusions in Blood Cells of Four Vaccinated Dogs, *Can. Vet. J.* 26: 368-372.
- Naveenkumar V, Vijaya-Bharathi M and Nagarajan B. (2019) Canine distemper carrier status in a dog: A case report. *Indian Vet. J* 96 (06): 77.
- Ortega M. (1981) *Propedéutica Fundamental*. 13° Ed., México, Francisco Méndez Oteo.
- Saito TB, Alfieri AA, Wosiacki SR, Negrao FJ, Morais HS, Alfieri AF. (2006) Detection of canine distemper virus by reverse transcriptase-polymerase chain reaction in urine of dogs with clinical signs of distemper encephalitis. *Res. Vet. Sci.* 80: 116-119.
- Sawatsky, B.; Wong, X.X.; Hinkelmann, S.; Cattaneo, R.; von Messling, V. (2012). Canine distemper virus epithelial cell infection is required for clinical disease but not for immunosuppression. *J. Virol.* 86: 3658-3666.
- Sellon RK. Canine Viral Diseases. (2005) In: Ettinger SJ and Feldman EC (ed). *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and The Cat*. 6th Ed. (pp. 646-652). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Sellon RK and Vahlenkamp TW. (2017) Canine Distemper and other Canine Viral Infections. In: Ettinger SJ, Feldman EC and Côté E (ed). *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and The Cat*. 8th Ed. (pp.1006-1013). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Shell LG. (1990). Canine distemper. *Comp. Cont. Educ.* 12(2): 173-179.
- Stanton JB, Poet S, Frasca S, Bienzale D, Brown CC. (2002) Development of a semi-nested reverse transcription polymerase chain reaction assay for the retrospective diagnosis of canine distemper virus infection. *J. Vet. Diagn. Invest.* 14: 47-52.
- Thompson, H. (1998) Canine Distemper. In: *Canine Medicine and Therapeutics*, Ed. By: Gorman, N., Blackwell Science, Oxford.
- Tomaszewicz-Brown A, McAlouse D, Calle PP, Auer A, Posautz A, Slavinski S, Brennan R, Walzer C, Seimon. (2020) Development and validation of a portable, point-of-care canine distemper virus qPCR test. *PLoS ONE*. 15(4):e0232044. <https://org/10.1371/journal.pone.0232044>
- Townsell MY, Pohlman LM and Harkin KR. (2015). Pathology in practice. Canine distemper virus disease in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 246: 613-615.
- Valencia S, Gironés-Puñet O, García-Sánchez J, Negrodo-Villalta MP, Alonso-Martínez JL y Ortega-Díez C. (1987) Estudios sobre la patogenia del moquillo en el perro. *Med. Vet.* 4:145-156.
- Vahlenkamp TW. (2017) Canine Distemper and other Canine Viral Infections. In: Ettinger SJ, Feldman EC and Côté E (ed). *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and The Cat*. 8th Ed. (pp.1006-1013). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Simón MC, Gironés O, Negrodo MP, Alonso JL y Ortega C. (1987) Estudios sobre la patogenia del moquillo canino. *Vet. Med.* 4(3):145-156.
- Von Messling V. (2017). Paramyxoviridae and Pneumoviridae. In: MacLachlan NJ and Dubovi EJ (Ed) *Fenner's Veterinary Virology*, 5Th Ed., (pp. 327-356), Amsterdam, Elsevier.

DAC-NOVIS.COM



"INMUNEST es el tratamiento de elección para el moquillo canino"

Esta indicado en la profilaxis y tratamiento de enfermedades infecciosas en perros, como:

- Moquillo
- Tos de las perreras
- Coccidiosis
- Leptospirosis
- Brucelosis

Los perros con Distemper tienen una opción eficiente de tratamiento... "Inmunest"

MVZ Marcos Pablo Parroquín Medina

Responsable del Hospital Animal

en 39 Poniente # 2316 Col. Benito Juárez
Puebla, Puebla



Extracto de leucocitos dializado (ELD). Solución inyectable

EL EDL es un producto farmacológico que se compone de al menos 200 partículas diferentes, con pesos moleculares menores a 12,000 daltons, las cuales, le confieren al producto, la propiedad de ejercer sobre el organismo un efecto de inmunomodulación e inmuoestimulación tanto específica como inespecífica.



- Visite nuestra página web: www.dac-novis.com
- Para mayor información: contacto@dac-novis.com
Tel. 55 5679 8773
WhatsApp: +52 1 55 6525 7977



¿Oral o Intranasal? Vacunación contra *Bordetella bronchiseptica*.

PALABRAS CLAVE > Bordetella > Vacunación oral > inmunidad > Recombitek® Oral Bordetella > Traqueobronquitis infecciosa

MVZ. Erick García.
MVZ. Emilia Tobias.

Introducción

Bordetella bronchiseptica, es un cocobacilo aerobio gramnegativo de la familia Alcaligenaceae, depende de aminoácidos y ácidos carboxílicos como fuentes primarias de carbono y energía. Coloniza epitelios ciliados y propicia enfermedades inflamatorias en el tracto respiratorio de perros y otras especies animales (Maxie, 2016). Se considera microbiota normal de las vías respiratorias superiores caninas. Es uno de los agentes infecciosos asociados con la **enfermedad respiratoria infecciosa canina (CIRD)** o traqueobronquitis infecciosa canina (tos de las perreras). Los signos clínicos son tos (a menudo en episodios que pueden provocar arcadas), estornudos, secreción nasal y ocular acuosa así como letargo leve. (Nelson & Couto, 2014; Stephen J. Ettinger, 2017)

La *B. bronchiseptica* tienen una distribución mundial, en sus hospederos naturales habita en el tracto respiratorio y se propaga por contacto directo o aerosol, se encuentra más comúnmente en cerdos, perros, conejos, cobayos, gatos y también se ha aislado de aves de corral y muchos otros animales de granja, de compañía y silvestres. Existe evidencia de transmisión ocasional a través de especies hospedadoras, particularmente entre perros y gatos, pero no está claro en qué medida ocurre esto. (Gyles et al., 2010).



Léalo en web

Factores de Virulencia

B. bronchiseptica comparte una serie de genes de virulencia generales con otras bacterias del mismo género conocidos como factores de colonización o toxinas (Tabla 1), también se han descrito factores adicionales que alteran las funciones del hospedero o ayudan en la supervivencia de la bacteria.

Patogénesis

El mecanismo de lesión en la traqueobronquitis aguda es la lisis de las células epiteliales ciliadas de la mucosa de la tráquea, bronquios y bronquiolos aunado a la inflamación aguda y sus mediadores. Las lesiones macroscópicas se caracterizan por mucosas enrojecidas, ásperas y granulares que pueden, según la gravedad de la lesión, estar cubiertas de moco, fibrina y en ocasiones sangre. (Maxie, 2016; Zachary, 2017)

B. bronchiseptica es inhalada, depositada y atrapada en la capa mucosa del sistema respiratorio a través de la turbulencia centrífuga e inercial, la bacteria coloniza el epitelio ciliado a través de adhesinas fimbriales y no fimbriales como la hemaglutinina filamentosa y la pertactina. No se ha determinado cómo penetra en las capas mucosas para acceder a las células epiteliales o si están involucrados los macrófagos de la mucosa o las células dendríticas. Una vez que las células ciliadas son colonizadas, *B. bronchiseptica* libera exotoxinas, como adenilatoxiclasa, hemolisina, DNT y endotoxinas, que deterioran aún más la función del aparato mucociliar, permitiendo una colonización adicional de las mucosas por la bacteria en nuevos sitios. La disfunción del sistema mucociliar, contribuye a que las bacterias se distribuyan en los bronquios, lo que resulta en bronconeumonía secundaria. Este daño produce una respuesta inflamatoria aguda que daña aún más las mucosas en todo el pulmón. Las toxinas de *B. bronchiseptica* también pueden alterar la fagocitosis, la lisis de bacterias en macrófagos y neutrófilos alveolares y suprimir la respuesta inmune celular y humoral. La bacteria también puede invadir las células epiteliales, evadir los mecanismos de defensa inmunológica y establecer una infección persistente. (Maxie, 2016; Zachary, 2017)

En la traqueobronquitis infecciosa canina puede estar involucrado el virus de la parainfluenza canina que conduce a una mayor susceptibilidad a la infección por *B. bronchiseptica*. (Zachary, 2017) ▶

Factores de Virulencia	Mecanismo de acción
Hemaglutinina filamentosa (FHA)	Funciona como una adhesina y está asociada con la superficie celular bacteriana.
Pertactina	Es una adhesina proteica de la membrana externa.
Fimbrias	Median la unión con las células de hospedero.
Toxina adenilatoxiclasa (ACT)	Deshabilitar las funciones inmunoprotectoras innatas, incluidas la fagocitosis, la quimiotaxis y la producción de superóxido, y al modular las respuestas inmunes mediante la alteración de la secreción de citocinas.
Toxina dermonecrótica (DNT)	Proteína intracelular termolábil que causa lesiones necróticas.
Citotoxina traqueal (TCT)	Causa ciliostasis y extrusión de células ciliadas del epitelio respiratorio mediante la inducción de IL-1 en las células secretoras de moco asociadas y la consiguiente acumulación de radicales libres de óxido nítrico.
Lipopolisacárido (LPS)	Componente de la membrana celular externa es altamente inmunogénico y una defensa bacteriana importante contra las respuestas inmunes del huésped, incluidos anticuerpos, complemento, péptidos antimicrobianos y tensioactivos.
Sistema de secreción tipo III (TTSS)	Complejo macromolecular similar a una aguja a través del cual se introducen proteínas efectoras específicas que interfieren con las funciones celulares normales directamente a las células eucariotas, que induce la muerte celular no apoptótica y altera la respuesta inmune del hospedero, lo que posiblemente contribuya a la persistencia de la infección.
Flagelos	Apéndices peritricosos de la superficie celular para la motilidad; altamente antigénico.
Alcaligina	Un sideróforo que forma complejos de hierro, que se internalizan a través de los receptores de la membrana externa.

Tabla 1. Factores de virulencia de *Bordetella bronchiseptica*. (Gyles et al., 2010; Mattoo & Cherry, 2005)

Inmunidad y vacunas

Las mucosas están constantemente expuestas y colonizadas por agentes potencialmente infecciosos, especialmente bacterias, debido a la importancia de prevenir la invasión de patógenos a través de estas superficies, todos los tejidos de la mucosa contienen agregados linfoides especializados llamados MALT (del inglés mucosa-associated lymphoid tissues). Los MALT poseen los tres tipos de células necesarios para iniciar las respuestas inmunes: células T, células B y células dendríticas. Estos tejidos incluyen tejidos linfoides en los párpados, mucosa nasal, amígdalas, faringe, lengua y paladar. Estos tejidos linfoides a diferencia de los nódulos linfáticos, no reaccionan a los antígenos extraños entregados a través de la linfa aferente, sino que los muestrean directamente desde la superficie. (Callahan & Yates, 2014)

El mecanismo inmunológico de protección proporcionado por la vacunación no ha sido bien definido.

Se sabe que las endotoxinas bacterianas, que causan daño tanto en el tracto respiratorio superior como en el pulmón tienen un papel importante en la respuesta inmune. La neutralización de esas endotoxinas por anticuerpos secretados localmente, muy probablemente de la clase IgA, así como por anticuerpos IgG producidos sistémicamente que pueden llegar al pulmón a través del suero, tienen por objetivo reducir la patología causada por las toxinas. También es considerado que las secreciones que contienen IgA y el suero que contiene principalmente anticuerpos IgG (pero también algunos IgA) específicos contra *B. bronchiseptica* proporcionan protección en los pulmones a través de la transudación.

El anticuerpo secretor es inducido por las vacunas intranasales y orales administradas localmente, mientras que se espera que las vacunas de antígeno muerto administradas por vía sistémica produzcan IgG e IgA en suero, pero no produzcan IgA secretora local. La IgA secretora es producida por perros que han sido vacunados con bordetella viva que se replica principalmente en el tracto respiratorio superior o intestinal. (Larson et al., 2013)

Aunque las vacunas no previenen la infección, y ninguna es completamente efectiva para prevenir los signos, se ha demostrado que las vacunas contra *B. bronchiseptica* reducen la severidad de los signos clínicos asociados con CIR. (Larson et al., 2013).

Existen diferentes vacunas y una de las diferencias principales entre estos productos es la vía de administración que resulta tan importante como el propio antígeno, pues se trata de la vía de entrada al sitio en el que tendrá la actividad deseada.

Año	Vacuna (descripción)	Resultados
1978	Vacuna experimental, inyectable. <i>B. bronchiseptica</i> inactivada por calor, sin adyuvante.	En los limitados estudios de eficacia que tuvo, no hubo diferencia entre el grupo de control y el vacunado en relación a la presentación de signos clínicos luego el desafío.
1978	1978 Vacuna experimental inyectable, <i>B. bronchiseptica</i> inactivada por formalina, adyuvante de aluminio.	Luego de dos vacunaciones se expuso a los animales vacunados al contacto con grupo de perros infectados. Se observó en el grupo vacunado la reducción de signos clínicos, altas concentraciones de Ac's lo que redujo la diseminación del agente al medio ambiente.
1981	Vacuna intranasal de <i>B. bronchiseptica</i> atenuada.	Se redujo la presentación de la enfermedad (traqueobronquitis desde el día 4 post desafío); aumento de Ac aglutinantes en suero e IgA en mucosa (para el día 6).
1989	Vacuna inyectable de <i>B. bronchiseptica</i> inactivada por glutaraldehído.	Reducción de enfermedad y de lesiones, altos títulos de Ac en el grupo de vacunados comparado con el grupo control; 1/400 reacciones adversas locales o sistémicas;
2011	Vacuna Oral <i>B. bronchiseptica</i> atenuada/ MLV CPIV/MLV CAV2	Reducción de la incidencia de traqueobronquitis; aumento de Ac aglutinantes en suero. Sin datos de respuesta de mucosas

Tabla 2. Hitos del desarrollo de vacunas contra *B. bronchiseptica*. *Bordetella bronchiseptica* (Ellis, 2015); Ac, anticuerpo; MLV CPIV, virus vivo modificado de parainfluenza canina; MLV CAV2, virus vivo modificado de adenovirus canino tipo 2.

Recombitek es Vacunación fácil contra *bordetella*

bronchiseptica



Recombitek Oral Bordetella brinda protección rápida y efectiva.

Ofrece una experiencia simple y libre de estrés para todos los involucrados.



Vacunas disponibles contra Bordetella bronchiseptica

Vía de Administración	Características
Vacunas parenterales	Contienen al agente inactivado (con adyuvante) o extractos antigénicos (sin adyuvantes) de <i>B. bronchiseptica</i> . En el caso de la vacuna inactivada, ésta se acompaña además de virus de parainfluenza canina, también inactivado.
Vacunas intranasales	Estas vacunas utilizan cultivos vivos avirulentos de Bordetella que logran estimular de manera robusta la producción de IgA. Las formulaciones están disponibles como vacunas combinadas con uno o dos virus que también forman parte de CIRDC o únicamente la fracción de <i>B. bronchiseptica</i> .
Vacunas orales	Formuladas con cultivos vivos avirulentos de <i>B. bronchiseptica</i> . En distintos estudios han demostrado ser tan eficaces como las vacunas intranasales, sin las desventajas del modo de la vía de administración de éstas.

Tabla 3. Vacunas contra Bordetella bronchiseptica

La primera vacuna para *B. bronchiseptica* fue desarrollada a finales de los años 70's, se trataba de una vacuna inyectable con antígenos inactivados, la cual redujo significativamente la presentación de signos clínicos. Al desarrollo de ésta vacuna le siguió otra con antígeno vivo atenuado administrada por vía intranasal. La eficacia del producto intranasal en la reducción de la enfermedad clínica se consideró superior a los productos inyectables de antígeno inactivado. Una ventaja adicional de la vacuna con antígeno vivo atenuado sobre el producto inactivado fue que demostró que induce inmunidad después de una dosis única, además de proporcionar protección después de sólo 72 horas. (Ellis, 2015)

Sin embargo, las vacunas intranasales resultan más difíciles de administrar que un producto inyectable, por lo tanto, han sido menos populares entre los Médicos Veterinarios, es así que la vacuna parenteral sigue siendo el producto de bordetella más utilizado.

Vacunas orales, ventajas

Una vez que las vacunas intranasales, demostraron que su desempeño respecto a la inmunidad de mucosas era superior que las vacunas parenterales, los médicos veterinarios se enfrentaron a la complejidad de la administración de una suspensión por los orificios nasales de sus pacientes.

Es conocido que la aplicación de productos por vía intranasal provoca un estornudo reflejo que genera cuestionamientos no solo del Médico Veterinario, sino del propietario de la mascota, sobre la efectividad de la vacunación, poniendo en duda si el reducido tiempo de exposición de la mucosa nasal al biológico es suficiente para inducir inmunidad. Este estornudo reflejo es una respuesta natural de las vías respiratorias y debe tomarse en cuenta y por tanto ser anticipado a los dueños de mascotas. Aunado a lo anterior existen aquellos pacientes de difícil manejo a quienes resulta complicado contener o inmovilizar para instilar correctamente la vacuna.

Uno de los mayores retos de las vacunas orales, es ofrecer una eficacia similar a la que ya habían demostrado las vacunas intranasales, es así que se han llevado a cabo diversos estudios de eficacia y seguridad que demuestran ser una alternativa confiable y práctica para la prevención de bordeteliosis.

En 2011, Hess et al., evaluaron la eficacia de una vacuna de administración intranasal (cultivo atenuado de *B. bronchiseptica*, MLV de parainfluenza y adenovirus tipo 2) utilizada por vía oral, en comparación con una vacuna desarrollada específicamente para su administración vía oral cuya formulación solo incluía cultivo avirulento de *B. bronchiseptica*. El estudio evaluó la eficacia en la prevención de traqueobronquitis infecciosa canina (ITB). Los resultados demostraron en ambos grupos la prevención de ITB por *B. bronchiseptica* (Hess et al., 2011).

Laurie J. Larson et al, pusieron a prueba la eficacia no solo de vacunas orales e intranasales, sino que fueron comparadas también contra una vacuna parenteral. El desempeño de las vacunas oral e intranasal fueron superiores a los resultados que arrojó la vacuna parenteral, demostrando que las vacunas administradas en las mucosas (ITN, OR) estimularon la inmunidad local lo que se tradujo en la producción de IgA secretora.

Recombitek es Ampla Protección contra leptospira



Protege contra 4 serovares:

- L. canicola,*
- L. grippityphosa,*
- L. pomona*
- L. icterohaemorrhagiae*

-15 meses de duración de inmunidad contra *L. grippityphosa*

-Previene **Leptospirosis** y **leptospiuria** (excreción bacteriana)



En un estudio realizado por *Scott-Garrard* en el cual comparó la vacuna Recombitek® Oral Bordetella y una formulación intranasal, demostró que la vacuna oral proporcionó una protección similar a la vacuna intranasal cuando se desafió a los animales siete días después de la vacunación. Estos resultados son consistentes con los resultados reportados por Larson et al. Los perros vacunados con Recombitek® Oral Bordetella y la vacuna comercial intranasal tuvieron una incidencia significativamente menor de enfermedad ($P < 0,0001$) con una fracción prevenible del 100%. Los resultados de este estudio proporcionan evidencia clara de que la vacunación con Recombitek® Oral Bordetella es efectiva para prevenir la tos en perros cuando se les desafía con *B. bronchiseptica* siete días después de la vacunación. (Scott-Garrard et al., 2018)

Vacunas orales alternativa segura para la prevención de *Bordetella bronchiseptica*

Las vacunas orales han demostrado ser una alternativa a las vacunas intranasales y una mejor opción que las vacunas parenterales ofreciendo eficacia y seguridad a los pacientes. Una de las mayores ventajas es la facilidad de administración de la suspensión por vía oral puesto que las barreras físicas y mecánicas por esta vía son menos responsivas por lo que se mejora la percepción de propietarios de mascotas y médicos con respecto a las prácticas y productos empleados. Además, el contacto del biológico con la mucosa oral (orofaringe) es más factible dada la amplitud del área de contacto lo que aumenta la eficacia de la inmunización ■

Bibliografía

- Callahan, G. N., & Yates, R. M. (2014). Basic Veterinary Immunology. 1st Ed. University Press of Colorado.
- Ellis, J. A. (2015). How well do vaccines for Bordetella bronchiseptica work in dogs? A critical review of the literature 1977-2014. Veterinary Journal, 204(1), 5-16.
- Gyles, C. L., Prescott, J. F., Songer, J. G., & Thoen, C. O. (2010). Pathogenesis of Bacterial Infections in Animals: 4th Ed. Wiley-Blackwell.
- Hess, T. J., Parker, D. S., Hassall, A. J., & Chiang, Y. W. (2011). Evaluation of efficacy of oral administration of Bordetella bronchiseptica intranasal vaccine when used to protect puppies from tracheobronchitis due to B bronchiseptica infection. International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine, 9(3), 300-305.
- Larson, L. J., Thiel, B. E., Sharp, P., & Schultz, R. D. (2013). A comparative study of protective immunity provided by oral, intranasal and parenteral canine Bordetella bronchiseptica vaccines. International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine, 11(3), 153-160.
- Mattoo, S., & Cherry, J. D. (2005). Molecular Pathogenesis, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Respiratory Infections. Clin Microbiol Rev. 18(2), 326-382.
- Maxie, M. G. (2016). JuB. bronchiseptica, Kennedy, and Palmer's pathology of domestic animals. 6th Ed. Elsevier.
- Nelson, R. W., & Couto, C. G. (2014). Small Animal Internal Medicine. 5th Ed. Elsevier.
- Scott-Garrard, M. M., Chiang, Y. W., & David, F. (2018). Comparative onset of immunity of oral and intranasal vaccines against challenge with Bordetella bronchiseptica. Veterinary Record Open, 5(1).
- Stephen J. Ettinger, E. C. F. (2017). Textbook of veterinary internal medicine : diseases of the dog and cattle. 8th Ed. Elsevier.
- Zachary, J. F. (2017). Pathologic Basis Of Veterinary Disease. 6th Ed. Elsevier.

NexGard SPECTRA™

Afoxolaner / Milbemicina Oxima

El Primer Masticable de Amplio Espectro.



Una sola salud, Familia protegida.

Alta palatabilidad

Endectoparasiticida: Protege contra parásitos externos e internos.

Rápida acción y efecto consistente.

Uso mensual recomendado.



Prescripción “Extra- etiqueta” (off-label) de medicamentos para su uso en animales en México. Situación controvertida.

PALABRAS CLAVE > Off-label > medicamentos controlados > SAGARPA > SENASICA > fuera de rótulo

Marco Antonio De Paz Campos

Dr. en Ciencias con Especialidad en Farmacología (CINVESTAV) FESC-UNAM.

depaz_0@hotmail.com

Introducción

La prescripción de medicamentos “extra-etiqueta”, también conocida como “fuera de rótulo”, “fuera de ficha técnica”, “fuera de indicación autorizada”, “off-label” se define como el uso de medicamentos legalmente autorizados pero alterando sus indicaciones de administración en beneficio del paciente. El uso de fármacos fuera de etiqueta no contempla el uso de medicamentos adulterados o con principios activos no aprobados.

El estado Mexicano a través de El Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria (SENASICA) y la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (SAGARPA), controlan y autorizan el registro y la comercialización de los medicamentos de uso veterinario una vez acreditados los extremos de seguridad, eficacia y calidad, a través de estudios controlados. Sin embargo, **como veterinarios es común que realicemos prescripciones extra-etiqueta al utilizar medicamentos destinados al uso humano en nuestros pacientes, al variar la dosis, frecuencia y vía de administración recomendada o al usarlos en una condición patológica diferente a la indicada.**

Ejemplos de esto es el uso de agentes citostáticos por vía oral (terapia metronómica) para tratar neoplasias inoperables o pacientes debilitados; El uso de opiodes agonistas puros como el fentanil y la morfina para manejar el dolor severo. En ambos casos no existe una presentación veterinaria aprobada en México. Otros ejemplos comunes son el uso de anestésicos disociativos como la ketamina y de sedantes alfa dos agonistas como la dexmedetomidina mediante infusión de ritmo constante únicamente para brindar efectos analgésicos, recomendación que no se incluye en la etiqueta del fármaco pero que está ampliamente fundamentada en la literatura científica.

Esta situación genera dilemas y debates: por un lado, si el uso extra-etiqueta se anula o limita, podría considerarse una restricción inadecuada a la libertad diagnóstica y terapéutica del médico veterinario, también un recorte al derecho a la atención de pacientes refractarios y no responsivos a terapéuticas convencionales y de pacientes portadores de enfermedades para las cuales no existe tratamiento aprobado, pero por otro lado si se acepta y generaliza su uso, surge un cuestionamiento indirecto a la actividad reguladora y fiscalizadora estatal en materia de medicamentos y da pie al uso indebido de los mismos constituyendo un riesgo para la salud animal y por consecuencia la salud de los humanos.

En nuestro país no existe una ley expresa que regule y sancione el uso extra-etiqueta de los medicamentos destinados a los animales, solo se establece en la **Guía para el buen uso de productos farmacéuticos veterinarios**, formulada por el SENASICA lo siguiente:

“Debe evitarse la prescripción de productos farmacéuticos de uso humano; así como la aplicación diferente a la señalada en la etiqueta de los productos tiene que efectuarse bajo la autorización, supervisión y prescripción del Médico Veterinario.” Esta postura se enfatiza cuando menciona que “Es importante mencionar que en los animales NO se deben utilizar productos farmacéuticos para uso humano ni transpolar el uso de productos veterinarios de una especie recomendada a otra especie.”

No obstante el vacío legal y la falta de una regulación veterinaria en este sentido en nuestro país, es probable que dentro de nuestra práctica cotidiana tengamos que recurrir a la administración extra-etiqueta con la finalidad de brindar al cliente y al paciente los mejores medios para proteger la vida y evitar sufrimiento innecesario; si se decide hacer uso de esta práctica debe ser en un marco de profesionalismo y ética, nunca considerarse como una carta abierta para el uso indiscriminado de los medicamentos.

“Es importante mencionar que en los animales NO se deben utilizar productos farmacéuticos para uso humano ni transpolar el uso de productos veterinarios de una especie recomendada a otra especie.”

Para hacer un uso juicioso de los medicamentos extra-etiqueta a continuación se mencionan algunas recomendaciones que se deben considerar, éstas se basan en la regulación que decretó la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) en 1994 y que otorga a los Médicos Veterinarios de ese país la facultad legal de realizar esta práctica.

- El uso de los fármacos fuera de etiqueta solo puede realizarse por un médico veterinario titulado.
- Debe existir una óptima relación veterinario-cliente (tutor)-paciente
- El veterinario asume la responsabilidad del tratamiento extra-etiqueta en los animales, sobretodo en cuanto a su seguridad y eficacia, **basado en la mejor evidencia científica existente actualmente, con la experiencia clínica individual y en congruencia con los valores de los tutores y las circunstancias clínicas.**
- El veterinario analiza los riesgos y beneficios del tratamiento. Debe considerar el uso extra-etiqueta sobre todo cuando la no utilización del producto debido a las restricciones de uso puede resultar en empeoramiento, sufrimiento o muerte de los animales involucrados. ▶





- El cliente o persona responsable de los animales debe estar informado, conforme, conocer los riesgos y estar dispuesto a seguir las indicaciones del profesional.



- El veterinario debe estar familiarizado con los animales a tratar y ha utilizado el razonamiento clínico para llegar a un diagnóstico preliminar o definitivo de la condición médica.



- El veterinario estará disponible en caso de reacciones adversas o falla del tratamiento, debido a que realizará un seguimiento.



- El veterinario llevará un expediente clínico donde se detalle el tratamiento y la evolución de los pacientes.



- Se considerará usar medicamentos de uso humano en animales de compañía, es decir, no destinados al consumo, cuando:

a) No existe un medicamento veterinario aprobado para tratar la enfermedad.

b) Existe un medicamento veterinario aprobado para tratar la enfermedad, pero este no contiene el principio activo que se requiere, no tiene la presentación farmacéutica o la concentración necesarias y cuando el paciente se muestra refractario a dicho medicamento o no se encuentre disponible.

Consideraciones especiales para el uso extra-etiqueta en especies de producción

- El uso de medicamentos destinados al uso humano solo se contemplará en estas especies cuando no exista un fármaco veterinario para tratar la condición del paciente, sobretodo para reducir sufrimiento.

- Realizar únicamente en animales que el cliente pueda mantener identificados.

- Establecer un adecuado período de retirada apoyado en información científica y asegurarse que sea cumplido por el propietario.

- Tomar las medidas necesarias para comprobar que no existen residuos ilegales de los fármacos usados, en los productos animales.

- Si no existen soporte científico que avale la inocuidad en los productos y subproductos, no debe destinarse al consumo humano.

- No se permite el uso extra-etiqueta de ninguno de los medicamentos listados a continuación, ya que se uso está prohibido en animales destinados al consumo humano por la SAGARPA:

- Cloranfenicol.
- Fenilefrina.
- Nitrofuranos (Furazolidona, Nitrofurazona).
- Nitroimidazoles (Metronidazol, Dimetridazol, Tinidazol, etc).
- Estrógenos (Dietilestilbestrol, Dienoestrol).
- Salbutamol.
- Clenbuterol.
- Lindano.

- La FDA no permite el uso de ningún fármaco fuera de rótulo en el alimento de los animales de abasto.

Para concluir, me gustaría hacer mención de la carta de los derechos generales de los médicos en su ejercicio profesional consensuada por coordinación de la Comisión Nacional de Arbitraje Médico (CONAMED), que bien puede hacerse extensiva para los médicos veterinarios y arroja luz sobre este cuestionamiento, la cual establece en su primer punto:

“Ejercer la profesión en forma libre y sin presiones de cualquier naturaleza. El médico tiene derecho a que se respete su juicio clínico (sus conclusiones sobre el diagnóstico y el tratamiento) y su libertad de prescribir o indicar tratamientos; así como su probable decisión de declinar o rechazar la atención de algún paciente, siempre que tales aspectos se sustenten sobre principios éticos, científicos y normativos.” ■

Bibliografía

1. Contreras-López, C.F. y Hurtado De Mendoza-Batiz, J.E. (2001). Entorno jurídico en el ejercicio de la medicina. *Gaceta Médica de México* 3 (137). Recuperado de <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2001/gm013n.pdf>.
2. Quirarte-Rivas, G. (2004). Derechos y Obligaciones de los médicos. *Revista de Sanidad Militar Mexicana* 58 (4). Recuperado de <https://www.medigraphic.com/pdfs/sanmil/sm-2004/sm044l.pdf>.
3. Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria. (2016) Productos químicos- farmacéuticos para uso en animales o consumo para estos. Recuperado de <https://www.gob.mx/senasica/documentos/productos-quimicos-farmacuticos-para-uso-en-animales-o-consumo-para-estos>.
4. U.S. Food and Drug Administration. (2020). The Ins and Outs of Extra-Label Drug Use in Animals: A Resource for Veterinarians. Recuperado de <https://www.fda.gov/animal-veterinary/resources-you/ins-and-outs-extra-label-drug-use-animals-resource-veterinarians>.



**PRIMER
CURSO EN
LÍNEA
SOBRE:**

ANESTESIOLOGÍA Y ANALGESIA EN PERROS Y GATOS

DURACIÓN 4 MESES

DIRIGIDO A



Estudiantes de Medicina Veterinaria,
Pasantes y Médicos Veterinarios.

INICIO

03 de **SEPTIEMBRE**
2020



Terapéutica de Anticuerpos Monoclonales en Dermatología Veterinaria.

PALABRAS CLAVE > Anticuerpos monoclonales > dermatitis atópica > anticuerpos anti-IL-31

Laura Reyes Clímaco.

Sección de Dermatología en Dermavet Hospital Veterinario, Ciudad de México, México.

Introducción

Los anticuerpos monoclonales (acMo), fueron desarrollados por George Köhler and Cesar Milstein a través de la fusión de líneas de mieloma con linfocitos B para la creación de hibridomas¹, una plataforma indispensable para la generación de anticuerpos monoclonales de alta calidad, originando con ello una rápida expansión de los productos biológicos terapéuticos². Entre las moléculas terapéuticas, los acMo tienen la mayor tasa de crecimiento de la industria³, puesto que se han convertido en agentes terapéuticos sumamente específicos y en conjunto con el desarrollo de la ingeniería, su uso ha mejorado continuamente la eficacia clínica⁴. Los acMo terapéuticos comprenden anticuerpos no conjugados o conjugados, fragmentos de anticuerpos, así como anticuerpos bi-específicos y tri-específicos⁵ y se han usado principalmente como inmunomoduladores, por lo que a menudo se diseñan para acoplarse directamente a células T, células B, granulocitos, células presentadoras de antígenos, células dendríticas, macrófagos, citoquinas, quimiocinas o factores de crecimiento⁶ (Figura 1).

Los acMo se utilizan cada vez más en medicina veterinaria⁷, aunque gran parte del avance en este campo se ha centrado en el tratamiento del cáncer⁸, también se están desarrollando contra enfermedades infecciosas e inflamatorias⁹, tal es el caso del desarrollo del anticuerpo monoclonal anti-IL 31 caninizado Lokivetmab (Cytoint de Zoetis®) que neutraliza los medios inflamatorios de la IL-31 y se mantiene en circulación por varias semanas¹⁰. El objetivo de esta revisión es dar a conocer la terapéutica de anticuerpos monoclonales en dermatología veterinaria.

Aplicación de los acmo en dermatología veterinaria

La IL-31 es una citoquina recientemente identificada con un papel bien definido en la patogénesis del prurito. IL-31, cuya producción es inducida por IL-4 e IL-33, se une a un receptor heterodimérico (R) compuesto por la exclusiva cadena IL-31RA y la oncostatina M compartida¹¹. El prurito es un síntoma clínico típico de las afecciones cutáneas alérgicas como la dermatitis atópica¹².

Esto condujo al desarrollo del acMo anti-IL 31 caninizado (Lokivetmab) que neutraliza los medios inflamatorios de IL-31 y existe evidencia científica de su uso eficiente en 211 caninos, quienes mostraron una notable reducción en la respuesta pruriginosa durante al menos 4 semanas a una dosis de 0.5-2.0 mg/kg¹⁰.

En otro estudio, se evaluaron 274 perros con dermatitis atópica crónica, los cuales fueron tratados con Lokivetmab a una dosis de 1 mg/kg, a los resultados se observó una respuesta de prontitud (un día) y de efecto duradero en la reducción del prurito y de lesiones cutáneas, con un buen perfil de seguridad¹³.

En otro estudio realizado en 132 perros, el (87.8%) mostró reducción del prurito, luego de la administración inicial de lokivetmab a 1.8 a 3.7 mg/kg. Los perros con prurito muy severo presentaron 2.8 veces más probabilidades de éxito del tratamiento, en cuanto a los efectos adversos se reportó letargo, vómitos, hiperexcitabilidad, dolor en el lugar de inyección e incontinencia urinaria en 11 de 132 perros¹⁴. También se reportaron efectos adversos como diarrea, ansiedad y anorexia al menos una vez¹⁰.

En la dermatitis atópica es importante dar una terapia en conjunto ya que se ha enfatizado la necesidad de un enfoque multimodal que se hace único para cada perro afectado. Para cualquier perro con dermatitis atópica, el primer paso del tratamiento es proporcionar alivio del prurito y la inflamación y casi todos los perros requerirán algún tratamiento antiinflamatorio y antiprurítico¹⁵. Lo mismo

se observó en otro estudio experimental en perros, una inyección de lokivetmab previno casi todas las manifestaciones de prurito inducidas por alérgenos, sin embargo no previno el desarrollo de lesiones en la piel, mientras que una cuarta parte de los perros no exhibieron un brote durante al menos un año mientras recibían monoterapia con lokivetmab¹⁶.

En un reporte de caso de un canino con mastocitoma cutáneo generalizado, el tratamiento con Lokivetmab fue eficaz para resolver y mantener la remisión del prurito, después de no haber respondido al tratamiento con antihistamínicos, prednisona y ciclosporina¹⁷. Por otra parte, en dermatología humana, los acMo contra la IL-13 también se han estudiado para el tratamiento del asma, enfermedad de Alzheimer y eczema¹⁸, por lo que en el área de dermatología veterinaria podrían ser una herramienta prometedora para el tratamiento de estas patologías, por lo que se requieren estudios de seguridad y eficacia a largo plazo. ➤

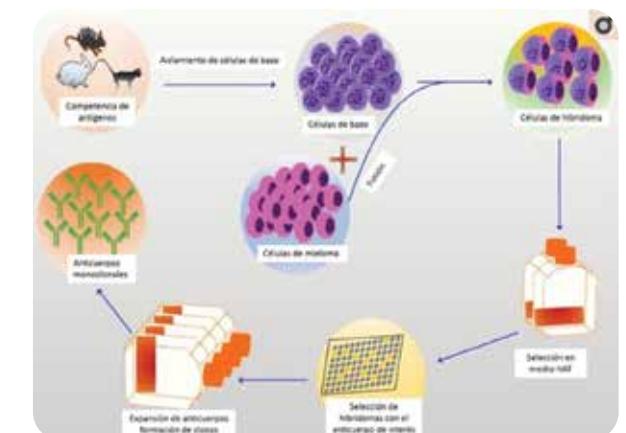


Figura 1. Tecnología de hibridomas utilizada para producir anticuerpos monoclonales de acuerdo a Parray et al., (2020): generación de acMo mediante la inmunización de animales de laboratorio con cualquier antígeno objetivo. Células de hibridoma generadas por la fusión entre células B de un animal inmunizado (rata, ratón, conejo o mono) y las células de mieloma. Las células híbridas se seleccionan en medios HAT y finalmente las células que secretan los anticuerpos deseados se seleccionan.



Léalo en web

Metabolismo y Seguridad

Los acMo se metabolizan naturalmente en el organismo y, por lo tanto, no causan efectos secundarios metabólicos en el hígado o los riñones, como puede ocurrir con otros medicamentos¹⁹. Los acMo actuales incluyen isotipos de inmunoglobulina G, IgG1, IgG2 e IgG4, estos acMo son de separación lenta, una vida media larga y una distribución tisular limitada lo cual contribuye a reducir la frecuencia de las aplicaciones de tratamiento.

Los acMo se administran generalmente por vía parenteral, intramuscular, intravenosa o subcutánea. Cuando se administra por vía intramuscular o subcutánea, la absorción es lenta y la concentración plasmática máxima se alcanza después de 2 a 8 días, con una biodisponibilidad que oscila entre el 50 y el 100%. No se recomienda la administración oral²⁰.

Los mecanismos de eliminación incluyen filtración renal, secreción biliar y biotransformación (metabolismo y catabolismo). La IgG, normalmente no se elimina en la orina debido a su tamaño. La secreción biliar es una vía de eliminación importante para la IgA, mientras que la mayoría de la IgG se elimina por catabolismo intracelular²¹.

Para garantizar la seguridad de los acMo, es necesario evaluar su método de producción, pureza, secuencia, estructura, efectos farmacológicos e inmunológicos, biología y uso clínico²².

Los acMo, se generan a partir de células que se derivan de una sola célula (clonación celular), lo cual es ventajoso porque los lotes consisten en un único anticuerpo que se dirige específicamente al epítipo deseado; los acMo tienen un rendimiento uniforme y son renovables (siempre y cuando la línea celular se mantenga adecuadamente)²³ y muestran una alta especificidad y reproducibilidad¹².

Por otra parte, se realizó un estudio con el fin de evaluar efectos secundarios, relacionados con el sistema urinario, a lo cual la administración de lokivetmab a una dosis subcutánea de 3.3 mg/kg, no mostró aumento significativo en el volumen de la orina, en relación con la administración de prednisolona, con lo que se concluyó que el uso de lokivetmab no induce efectos secundarios negativos de la poliuria y no interfiere con otras pruebas intradérmicas o con los niveles de IgE circulantes.

En un estudio se evaluó la seguridad de Loquivetmab en 245 caninos a una dosis de 1.0-3.3 mg/kg y solo el 2.5% presentó inmunogenicidad inducida por el tratamiento, mientras que 162 perros mostraron una mejoría notoria en cuanto a la respuesta pruriginosa¹⁰.

Porvenir de los acMo en dermatología veterinaria

La medicina está evolucionando hacia una era de terapias únicas para cada paciente, con importantes avances en secuenciación genética e investigación biomédica, el enfoque ahora es identificar nuevos objetivos para usar en el área clínica veterinaria. Los acMo terapéuticos evolucionan constantemente, y se están desarrollando nuevas moléculas²⁴ por lo cual serán más accesibles a medida que su uso se generalice²⁵, dado que su costo de producción es alto, por lo que su uso comercial es uno de los principales desafíos en el futuro²⁶.

Desde otro punto de vista, la resistencia a los antibióticos es un desafío importante, y las terapias de acMo se están desarrollando para atacar a las bacterias, los ejemplos incluyen anticuerpos monoclonales anti-inflamatorios, prebióticos para competir con el crecimiento microbiano y el secuestro de nutrientes del huésped para crear un entorno con recursos limitados en el que los microbios no pueden reproducirse. Esto podría ser un desarrollo importante en la batalla contra la lista abreviada de antibióticos útiles en dermatología veterinaria²⁷.

Las enfermedades inflamatorias y mediadas por la inmunidad son un área en dermatología donde la detección de antígenos específicos con acMo puede tener un efecto de alteración de la enfermedad. Los tratamientos biológicos tienen defectos y solo tratan partes específicas de una enfermedad. Es importante que los veterinarios se familiaricen y comprendan cómo funcionan estas terapias, ya que se convertirán en una parte importante de los tratamientos futuros en medicina²⁸.

Conclusiones

Los anticuerpos monoclonales tienen una selectividad sumamente específica y por lo tanto, menos toxicidad atribuible a la unión con otras moléculas y sin efectos secundarios, lo cual aumenta su potencial terapéutico en el área de dermatología veterinaria ■



• DESINFLAMATORIO • ANTISÉPTICO • CICATRIZANTE
ELABORADO CON INGREDIENTES ACTIVOS NATURALES.
PARA GOLPES, CONTUSIONES Y HERIDAS LEVES.



www.laboratoriosordonez.com.mx



unguentodelatia



unguentoveterinariodelatia

REG. Q. 0012-001 CONSULTA AL MÉDICO VETERINARIO





Referencias

- Ottir FJ. Production of monoclonal antibodies. *Methods Mol Med* 2000;40:267-279.
- Zhang C. Hybridoma technology for the generation of monoclonal antibodies. *Methods Mol Biol* 2012;901:117-35.
- Beck A, Haeuw JF, Wurch T, Goetsch L, Bailly C, Corvaia N. The next generation of antibody-drug conjugates comes of age. *Discov Med* 2010;10:329-339.
- Vincent KJ, Zurini M. Current strategies in antibody engineering: Fc engineering and pH-dependent antigen binding, bispecific antibodies and antibody drug conjugates. *Biotechnol J* 2012;7:1444-1450.
- Golay J, Introna M. Mechanism of action of therapeutic monoclonal antibodies: Promises and pitfalls of in vitro and in vivo assays. *Arch Biochem Biophys* 2012;526:146-153.
- Clair EW. Novel targeted therapies for autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 2009;21:648-657.
- Verma H, Ramachandran D, Samal A. Bispecific antibodies and their use in applied research. *Vet World* 2012;5:775-780.
- Martin PD, Argyle DJ. Advances in the management of skin cancer. *Vet Dermatol* 2013;24:173-E38.
- Calow J, Behrens AJ, Mader S, Bockau U, Struwe WB, Harvey DJ, et al. Antibody production using a ciliate generates unusual antibody glycoforms displaying enhanced cell-killing activity. *MAbs* 2016;8:1498-1511.
- Michels GM, Ramsey DS, Walsh KF, Martinon OM, Mahabir SP, Hoevers JD, et al. A blinded, randomized, placebo-controlled, dose determination trial of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized, anti-canine IL-31 monoclonal antibody in client owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2016;27:478-E129.
- Ferretti E, Corcione A, Pistoia V. The IL-31/IL-31 receptor axis: general features and role in tumor microenvironment. *J Leukoc Biol* 2017;102:711-717.
- Gonzales AJ, Fleck TJ, Humphrey WR, Galvan BA, Aleo MM, Mahabir SP, et al. IL-31-induced pruritus in dogs: a novel experimental model to evaluate anti-pruritic effects of canine therapeutics. *Vet Dermatol* 2016;27:34-e10.
- Moyaert H, Van Brussel L, Borowski S, Escalada M, Mahabir SP, Walters RR, et al. A blinded, randomized clinical trial evaluating the efficacy and safety of lokivetmab compared to ciclosporin in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2017;28:593-e145.
- Souza CP, Rosychuk RAW, Contreras ET, Schissler JR, Simpson AC. A retrospective analysis of the use of lokivetmab in the management of allergic pruritus in a referral population of 135 dogs in the western USA. *Vet Dermatol* 2018;6:489-e164.
- Nuttall TJ, Marsella R, Rosenbaum MR, Gonzales AJ, Fadok VA. Update on pathogenesis, diagnosis, and treatment of atopic dermatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2019;254:1291-1300.
- Tamamoto-Mochizuki C, Paps JS, Olivry T. Proactive maintenance therapy of canine atopic dermatitis with the anti-IL-31 lokivetmab. Can a monoclonal antibody blocking a single cytokine prevent allergy flares? *Vet Dermatol* 2019;30:98-e26.
- Meichner K, Kiupel M, Kasantikul T, Rakich P, Banovic F. Lokivetmab therapy for pruritus in a dog with cutaneous mastocytosis. *Vet Dermatol* 2019;1:73-e22.
- Hamann CR, Thyssen JP. Monoclonal antibodies against interleukin 13 and interleukin 31RA in development for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:3:S37-S42.
- Ecker DM, Jones SD, Levine HL. The therapeutic monoclonal antibody market. *MAbs* 2015;7:9-14.
- Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84:548-58.
- Kamath AV. Translational pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies. *Drug Discov Today Technol* 2016;21-22:75-83.
- Brennan FR, Morton LD, Spindeldreher S, Kiessling, Allenspach R, Hey A, et al. Safety and immunotoxicity assessment of immunomodulatory monoclonal antibodies. *MAbs* 2010;2:233-255.
- Busby M, Xue C, Li C, Farjoun Y, Gienger E, Yofe I, et al. Systematic comparison of monoclonal versus polyclonal antibodies for mapping histone modifications by ChIP-seq. *Epigenetics Chromatin* 2016;4:49.
- Pellicer CM, García R, García PP, Ramos D, Matoses A. Actualización en terapéutica de anticuerpos monoclonales. *Ars Pharm* 2014;55:8-22.
- Puig L. Biosimilars in Dermatology: Starting with Infliximab. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104:175-180.
- Liu JK. The history of monoclonal antibody development Progress remaining challenges and future innovations. *Ann Med Sur* 2014;3:113-116.
- Spellberg B, Bartlett JG, Gilbert DN. The future of antibiotics and resistance. *Engl J Med* 2013;368:299-302.
- DeBoer DJ. The future of immunotherapy for canine atopic dermatitis: a review. *Vet Dermatol* 2017;28:25-e6.
- Parray HA, Shukla S, Sweetey, Samal S, Shrivastava T, Ahmed S. Hybridoma technology a versatile method for isolation of monoclonal antibodies, its applicability across species, limitations, advancement and future perspectives.

ourofino.mx

Leevre

Ayuda en la protección para que tu perro sea más libre.



ourofino
salud animal

S.A.G.A.R.P.A Q-7750-102

S.A.G.A.R.P.A Q-7750-103

Las infecciones parasitarias como causas primarias de las gastroenteritis en pequeños animales.

PALABRAS CLAVE > Parásitos > gastroenteritis > vómitos > diarrea > helmintos > cestodos > giardia

MVZ Stella da Fonseca Rosa.

Analista Técnico en la Unidad de Negocios de Animales de Compañía.

stella.rosa@ourofino.com

Introducción

Las enfermedades gastroentéricas, componen gran parte de la casuística de la clínica médica de pequeños animales y las causas más comunes para el desarrollo de estas patologías son: parasitosis, infección bacteriana, virus, hipersensibilidad alimentaria, estrés, entre otros (Shafer, 2006).

Síntomas como vómito y diarrea, en su mayoría sanguinolenta, son evidentes en los animales que presentan cuadros de gastroenteritis, además de los signos resultantes de la inflamación, fiebre, apatía y pérdida de peso, entre otros.

Para el diagnóstico, se debe evaluar el historial del animal, los signos clínicos observados, los hallazgos en el examen físico y complementar con exámenes adicionales como radiografías, análisis sanguíneos, endoscopia y cirugía exploratoria.

Gastroenteritis causadas por helmintiasis

Entre los agentes etiológicos, las infecciones parasitarias ocupan un papel esencial, siendo reconocidas no sólo como causas primarias de las gastroenteritis, sino también por actuar de manera concomitante con otros agentes, como los virus (Denholm et al., 2001).

Perros y gatos con parasitosis gastrointestinales sufren la acción irritante y espoliativa de los helmintos, que actúan causando anorexia, diarrea, vómito y retraso en el crecimiento, además de inmunosupresión, lo que contribuye en los procesos de carácter infeccioso bacteriano y viral, afectando principalmente a los animales más jóvenes, que son más susceptibles y presentan manifestaciones clínicas más graves.

Las helmintiasis gastrointestinales, además de debilitar a los animales, tienen un papel relevante en salud pública por el hecho de que algunas especies pueden ser transmitidas al ser humano (zoonosis). Las especies *Ancylostoma caninum*; *Toxocara canis* y *Dipylidium caninum* son los principales agentes aislados en pacientes que presentan cuadro diarreico (Udupa; Sastry, 1997).

El *Ancylostoma caninum* es un nematodo hematófago del intestino delgado de los perros que se infectan por el pasaje de larvas a través de la leche de perras lactantes.

En perros jóvenes, el pasaje de larvas por la leche puede tener consecuencias fatales o ser responsables por la producción de cuadros de anemia hemorrágica aguda o crónica, acompañada de diarrea que puede contener sangre y moco. En los perros adultos su presencia puede causar deficiencia de hierro y anemia hipocrómica microcítica (Urquhart et al., 1998).

Así como el *Ancylostoma spp.*, el *Toxocara canis* es frecuentemente encontrado en el intestino delgado de los perros. La principal vía de infección es por el pasaje transplacentario de larvas que se encuentran enquistadas en los tejidos de las hembras preñadas. Por este motivo, se considera una infección frecuente en animales jóvenes. Aproximadamente el 80% de los perros con menos de seis semanas de edad tienen ejemplares de *Toxocara* en sus intestinos, pudiendo o no eliminar los huevos en las heces y morir como consecuencia del parasitismo.

“En los perros adultos su presencia puede causar deficiencia de hierro y anemia hipocrómica microcítica”

Los perros adultos también pueden permanecer susceptibles y contribuir a la contaminación ambiental. En los perros, los efectos de la infección por *T. canis* dependen de la edad del animal, el número, la ubicación y la etapa de desarrollo de los helmintos (Parsons, 1987).

Entre los cestodos gastrointestinales, el *Dipylidium caninum* es la especie que representa las denominadas “tenias” y tiene gran importancia para la salud de los perros y del ser humano, por tratarse de una zoonosis (Molina et al., 2003). Estos helmintos tienen el cuerpo dividido en segmentos que se denominan proglótidos, los cuales se liberan del cestodo adulto para ser eliminados con las heces. Los proglótidos pueden ser observados en las heces por el ojo humano, de forma aislada o en grupos, y son activas porque se pueden mover lentamente cerca de las heces recién evacuadas o en la región cerca del ano del perro o del gato (región perineal).

Las pulgas, en la mayoría de las veces y en menor escala los piojos masticadores, desempeñan un papel importante en el ciclo biológico del *Dipylidium caninum*, porque operan como huéspedes intermedios. Los perros se infectan con el *Dipylidium caninum* al rascarse y lamerse, porque terminan ingiriendo las pulgas infectadas. Entre los síntomas, el cuadro diarreico es el signo clínico comúnmente reportado.

En cuanto al tratamiento de las helmintiasis, son recomendados los medicamentos compuestos por asociaciones de activos altamente eficaces y selectivos, con amplio espectro de acción y que presentan la finalidad de aumentar o complementar la actividad contra los helmintos.

Entre los principios activos anti-helmínticos, el Febantel está indicado por presentar una eficacia y un mecanismo de acción similar a otros bencimidazoles que actúan asociándose a las moléculas de tubulina, inhibiendo la formación de microtúbulos e interrumpiendo así la división celular del helminto. Este principio activo generalmente es comercializado a la dosis de 15 mg/kg y está asociado a los activos Pamoato de pirantel y Praziquantel. El Pamoato de pirantel, perteneciente a la clase de las pirimidinas, actúa asociándose a los receptores de acetilcolina y estimulando su acción, lo que resulta en exceso de despolarización de las membranas con sucesivas concentraciones, causando la muerte del parásito por parálisis espástica. Se indica a la dosis de 14,4 mg/kg. ▶▶





El Praziquantel, indicado a la dosis de 5 mg/kg, es parte del grupo de las isoquinolinas y presenta acción sobre la unión neuromuscular, provocando la contracción y parálisis instantánea del parásito, además de actuar en la unión del tegumento produciendo vacuolización extensa y destrucción del tegumento protector. La combinación de parálisis y destrucción del tegumento proporciona una excelente actividad contra cestodos.

El protocolo de desparasitación deberá ser realizado según recomendación del médico veterinario, y se recomienda una dosis de refuerzo 15 días después de cada desparasitación y la repetición del protocolo deberá ser realizada cada 3-5 meses, dependiendo del ambiente («desafío») donde vive el animal.

Infecciones intestinales causadas por protozoarios del género Giardia

La *Giardia spp.*, puede ser encontrada habitando el tracto gastrointestinal de todas las clases de vertebrados y la *Giardia duodenalis* es la única especie encontrada en la mayoría de los mamíferos domésticos y silvestres y en los seres humanos (Thompson et al., 1999).

La mayor prevalencia se reporta entre los individuos jóvenes (hasta un año de edad), por presentar baja resistencia inmunológica y principalmente en aquellos animales que viven en ambientes confinados, en lugares con mala higiene y en condiciones de hacinamiento.

La infección del huésped ocurre después de la ingestión de los quistes que fueron eliminados por las heces de los animales infectados y que están presentes en el medio ambiente, en el agua y en los alimentos, o también por la ingestión de los quistes adheridos a los pelos de los animales. Estos quistes se rompen en el duodeno después de la exposición al ácido gástrico y a las enzimas pancreáticas, convirtiéndose en trofozoítos, adhiriéndose a la superficie del epitelio intestinal y multiplicándose por bipartición en el tracto intestinal, donde se transforman en quistes por un mecanismo todavía no conocido para posteriormente ser eliminados en las heces. Una vez infectado, el animal eliminará los quistes en las heces después de 7-15 días y la eliminación puede durar en promedio 35 días.

Los signos clínicos, cuando ocurren, son diarrea con olor fétido, con presencia de moco y estrías de sangre, deshidratación, cansancio, falta de apetito, anemia y muerte en los casos más graves, principalmente en animales jóvenes. Todo animal con giardia, presentando o no sintomatología clínica, eliminará quistes, convirtiéndose en una importante fuente de infección para otros animales y para los humanos.

El diagnóstico de la giardiasis debe basarse en el historial clínico del animal, en la sintomatología y a través de la detección de quistes del parásito a través de la realización de examen de heces.

La base del tratamiento está en la eliminación de los signos clínicos asociados con la infección, además del tratamiento de los animales asintomáticos, porque está infección puede predisponer a otras enfermedades, reducir la ganancia de peso y eficiencia alimentaria y constantemente infectar otros animales y seres humanos.

El uso de la combinación de Praziquantel (5 mg/kg), Pamoato de Pirantel (14,4 mg/kg), Febantel (15 mg/kg) e Ivermectina (0,006 mg/kg) administrados por vía oral cada 24h durante 3 días consecutivos es eficaz en reducir la liberación de quistes en los perros infectados.

La prevención de esta patología consiste en el mantenimiento de las buenas condiciones de salud de los animales y para esto es fundamental realizar programas periódicos de desparasitación, así como medidas complementarias de limpieza y desinfección del ambiente con el objetivo de reducir la carga ambiental de quistes.

Tales medidas deben incluir la remoción de las heces y de toda la materia orgánica del lugar, seguido por la desinfección de las superficies utilizando un producto a base de Amonio Cuaternario (ej. Cloruro de Benzalconio), activo que actuará en la inactivación de los quistes del ambiente impidiendo así, la reinfección de los animales ■

Referencias Bibliográficas

1. SCHAFER, F.M.A.V. Colites em cães. Trabalho monográfico do curso de pós-graduação "Lato sensu" em Cirurgia de Pequenos Animais apresentado à UCB como requisito parcial para a obtenção de título de especialista em Clínica Médica e Cirúrgica em Pequenos Animais. Campo Grande, 2006.
2. DENHOLM, K. M. et al. Concurrent Cryptosporidium and Parvovirus Infections in a Puppy. Aust. Vet. J, v. 79, n. 2, p. 98-101, 2001.
3. UDUPA, K. G.; SASTRY, K. N. V. Canine Parvovirus infection: Part II - Prevalence of clinical cases of gastroenteritis. Int. J. Anim. Sci, v.12, p. 79-82, 1997.
4. URQUHART, G.M. et.al. Parasitología Veterinaria. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 197-203, 1998.
5. PARSONS, J. C. Ascarid infections of cats and dogs. Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice, v.17, n.6, p.1307-1340, 1987.
6. MOLINA, C. P.; OGBURN, J.; ADEGBOYEGA, P. Infection by Dipylidium caninum in an infant. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, v.127, p.157-159, 2003.
7. THOMPSON, R. C. A. Veterinary parasitology: looking to the next millennium. Parasitology Today, v.15, n.8, p.320-325, 1999.

Endog

Protección integral para tus pacientes

Desparasitante palatable indicado para el combate a parásitos planos y redondos y para el tratamiento de giardiasis en perros.



S.A.G.A.R.P.A. Q - 7750-063

S.A.G.A.R.P.A. Q - 7750-064

S.A.G.A.R.P.A. Q - 7750-062

El proceso de la Osteoartritis. El papel de la inflamación en su desarrollo.

PALABRAS CLAVE > Osteoartritis > osteoblasto > osteoclasto > articulación > inflamación > dolor

M en C MVZ Angel Jiménez García de León.

Gerente Técnico de Pequeñas Especies
Vetoquinol de México, SA de CV.
angel.jimenez@vetoquinol.com

Resumen

Esta revisión destaca una selección de artículos publicados recientemente en el área de la osteoartritis, abordando temas de fisiopatología así como del proceso inflamatorio, que ha surgido como un tema importante en este padecimiento, revelando vías complejas que desencadenan cambios dramáticos en la homeostasis del cartílago y en la membrana sinovial. La intención de esta contribución, es condensar la información más valiosa que pueda considerarse para la práctica cotidiana y mostrar importantes hallazgos referentes a la evolución de este padecimiento.



La *Osteoartritis (OA)*, es un trastorno articular crónico sistémico en el cual su origen o etiología se puede clasificar como osteoartritis primarias o secundarias; esta se caracteriza por la degradación progresiva del cartílago articular junto con cambios en el hueso subcondral, membrana sinovial, menisco, tendones, ligamentos y músculos circundantes¹. Esta alteración es de carácter multifactorial que pueden ser divididos en factores no genéticos (edad, género, obesidad, estrés mecánico, estilo de vida, traumatismos) y genéticos (expresión genética alterada del cartílago y hueso subcondral). Estos pueden afectar cualquier articulación, sin embargo, afecta de manera significativa a aquellas se soportan más peso corporal y esto puede causar dolor y disminución en el funcionamiento. El progreso del padecimiento es comúnmente lento, pero en últimas instancias conlleva a una disfunción de la articulación ya que el cartílago tiene una capacidad pobre de regeneración.

La obesidad es uno de los predictores más sólidos del desarrollo de la OA. El aumento de peso altera la carga articular y daña la articulación, pero las características inflamatorias y metabólicas de la obesidad también afectan la salud de las articulaciones¹⁹.

Por otro lado, el envejecimiento es un factor de riesgo clave para la OA y un área activa de investigación tiene como objetivo resolver los mecanismos que contribuyen a la OA asociada a la edad. Si bien todos los tejidos de la articulación cambian con la edad, la mayoría de los estudios que tienen como objetivo resolver el vínculo entre la OA y el envejecimiento se centran en el envejecimiento del cartílago y la senescencia de los condrocitos. La autofagia es un mecanismo citoplasmático para la eliminación de componentes celulares dañados en condiciones de estrés oxidativo²⁰.

La acumulación celular de proteínas y orgánulos dañados, debido a una autofagia defectuosa, es una de las características del envejecimiento. El daño del cartílago, monitoreado hasta los 28 meses, progresó con la edad y fue subsecuente a la disminución de la autofagia; esto sugiere que la disminución relacionadas con la edad en la autofagia en los condrocitos contribuyen al daño articular²¹.

El hueso en la Osteoartritis

Los eventos cronológicos que controlan la patología de la OA aún se debaten, pero los recientes estudios han enfatizado un papel fisiopatológico temprano del hueso subcondral. El hueso subcondral, ubicado inmediatamente debajo de la capa de cartílago calcificado, forma

la unidad osteocondral junto con el cartílago articular. La línea basófila en los cortes histológicos que separa el cartílago hialino del cartílago calcificado subyacente es la "marca de agua", mientras que el borde que separa el cartílago calcificado de la placa ósea subcondral es la línea de cemento o línea de calcificación². El hueso subcondral cortical y esponjoso son arquitectónicamente, fisiológica y mecánicamente diferentes y responden de manera diferente en la OA¹. Se identificó por primera vez al hueso subcondral como un factor clave en el inicio y progresión de la OA³, lo que demuestra que la carga articular impulsiva y repetitiva causa microfracturas trabeculares.

Se pensaba que la reparación de tales microfracturas aumentaba la variación de rigidez en la zona subcondral y, a su vez, causaba tensión y esfuerzo cortante en el cartílago, lo que en última instancia conducía a la degeneración articular. Sin embargo, varias investigaciones han revelado que el hueso subcondral en la OA está sujeto a una disminución en lugar de un aumento en la rigidez del hueso⁴.

El conocimiento actual permite diferenciar dos procesos fisiopatológicos distintos: etapa temprana y etapa tardía de la OA. Los procesos de remodelación juegan un papel crucial en la patogénesis de la OA temprana y determinan cambios aparentes en el hueso subcondral^{4,5}. Aquí, la activación de centros de osificación secundarios, debido a las microfracturas subcondrales, da lugar a la resorción ósea por los osteoclastos seguida de la formación de hueso por los osteoblastos. Si bien esta secuencia de remodelación está estrictamente equilibrada en condiciones fisiológicas, la tasa de recambio óseo aumenta de tres a cinco veces en la OA temprana⁶. La vascularización aumentada de la placa ósea subcondral provoca una disminución de la deposición ósea y una reducción de su espesor. Esta disminución del grosor se ha confirmado en modelos experimentales caninos de OA temprana^{7,8,9}.

La capa de cartílago calcificado en las articulaciones normales es más densa que el hueso y más delgada que el cartílago articular hialino suprayacente (proporción 10:1)⁴. En la OA temprana, la capa de cartílago calcificado está sujeta a un aumento de la osificación endocondral¹⁰, muy probablemente provocada por la invasión vascular del compartimento óseo subcondral. Además, datos experimentales recientes sugieren que los condrocitos hipertróficos dentro del cartílago calcificado pueden transdiferenciarse en osteoblastos, obteniendo así directamente la capacidad de formación de hueso¹¹. ▶

“La autofagia es un mecanismo citoplasmático para la eliminación de componentes celulares dañados en condiciones de estrés oxidativo²⁰.”

Este proceso puede incrementar el estrés mecánico en las zonas profundas del cartílago articular hialino, contribuyendo a la aceleración de la OA¹². En la etapa tardía de la OA, la secuencia de remodelación ósea disminuye y se reduce el recambio óseo. Esto permite un aumento en la deposición ósea, lo que resulta en un mayor grosor de la placa ósea subcondral y una mayor densidad de hueso subcondral cortical y hueso esponjoso⁷. Este fenómeno se conoce clínicamente como esclerosis subcondral¹³.

La matriz celular en OA (enfoque en el cartílago articular)

La degeneración del cartílago es una característica de la OA. Los condrocitos articulares son la única población celular presente en el cartílago hialino adulto, estas células están incrustadas dentro de su matriz extracelular (principalmente colágeno tipo II para resistencia a la tracción y proteoglicanos con agua para rigidez en compresión / elasticidad) en tres zonas principales organizadas de manera diferente (Figura 1): una zona superficial (tangencial) (células paralelas a la superficie), una zona media (células esféricas organizadas aleatoriamente) y una zona profunda (células columnares perpendiculares a la superficie)

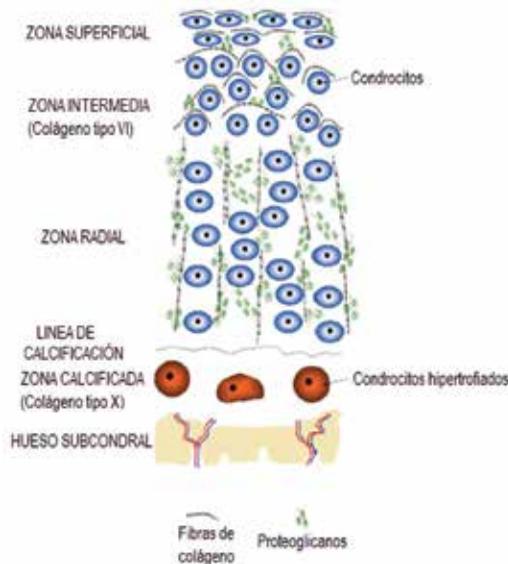


Figura 1. Organización de los condrocitos en su matriz extracelular en las zonas superficial, media y profunda²⁹.

En la OA, como resultado de diversos factores (carga patológica, obesidad, envejecimiento, inestabilidad articular, lesión por estrés repetitivo, inflamación, antecedentes genéticos), el cartílago se fibrila en la zona superficial (pérdida de proteoglicanos, reducción del contenido de agua, disminución de la elasticidad) mientras que las grietas se extienden a través de la zona media (formación de hendiduras de la matriz vertical, erosión de las fibras de colágeno), lo que lleva a la rotura del cartílago hacia el

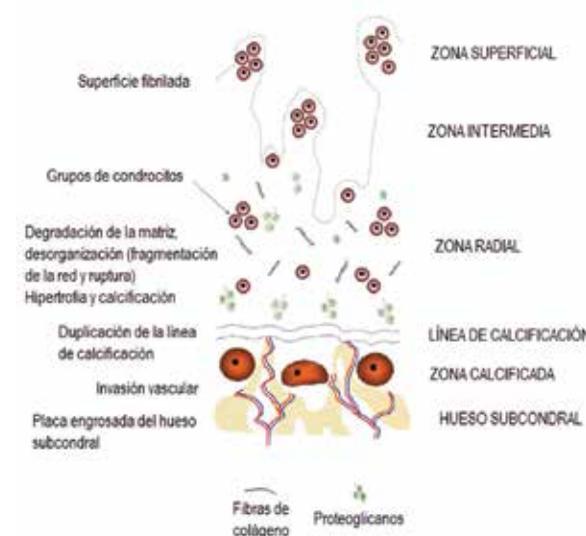


Figura 2. Organización patológica del cartílago²⁹.

hueso subcondral que puede quedar expuesto y también puede deformarse (Figura 2), así como, cambios degenerativos críticos también encontrados en constituyentes de la matriz pericelular¹⁴ y en asociación con inflamación sinovial, caracterizada por la producción y liberación de mediadores inflamatorios y agentes catabólicos (citocinas: interleucina 1 beta (IL-1 β) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α); quimiocinas: IL-8; proteinasas: metaloproteinasas de matriz (MMP) y agreganasas; otros mediadores: PGE2, ciclooxigenasa 2 (COX2), óxido nítrico (NO), productos finales de glicación avanzada (AGE)¹⁵. Los condrocitos son células clave implicadas en el mantenimiento de la homeostasis del cartílago al controlar estrictamente la producción y degradación de los componentes de la matriz extracelular de acuerdo con las condiciones ambientales de la articulación¹⁶. Son capaces de detectar la estimulación bioquímica y biomecánica para adaptar el equilibrio metabólico a través de interacciones con componentes de la matriz pericelular que brindan protección a las células durante la carga^{15, 16}.

En el cartílago adulto normal, los condrocitos son células en reposo con una estabilidad fenotípica caracterizada por una vitalidad post-mitótica con baja actividad metabólica (recambio de matriz moderado), que responden a la activación fisiológica bioquímica y biomecánica a través de sensores de membrana que también son receptores de moléculas de la matriz pericelular¹⁶. Entre ellas, las integrinas, que son receptores para fibronectina y colágeno tipo II y VI¹⁷.

En la OA, las interacciones alteradas entre los condrocitos y los componentes de la matriz pericelular son momentos críticos de la patogénesis. Como resultado de la fragmen-

¡Para que se mantenga en movimiento!

PPV-MX-AH-170



Favorece la movilidad y reduce el dolor

Ideal para los más exigentes

Tabletas sabor a pollo de fácil administración

*Indicado para caninos y felinos domésticos.

Flexadin®

Condroprotector que combina en una fórmula única, los beneficios de la glucosamina y condroitina, con las propiedades analgésicas y antiinflamatorias del *Harpagophytum procumbens*.



Número de Registro: Q-7090-094



Para uso del médico veterinario

Para mayor información: servicioalcliente_mx@vetoquinol.com | www.vetoquinol.com.mx

tación de la matriz del cartílago, las interacciones entre los sensores / receptores de membrana y las moléculas de la matriz pericelular se alteran, lo que lleva a una señalización celular anormal que promueve la activación de enzimas que degradan la matriz; MMP, citocinas inflamatorias o quimiocinas (IL-1 β , TNF- α , NO, AGE) y a la liberación patológica de mediadores que interactúan con elementos de la matriz que pueden estimular aún más las cascadas asociadas a la OA (diferenciación celular, hipertrofia, reorganización citoesquelética, senescencia celular, activación del complemento, autofagia alterada, etc.)¹⁸. Estos cambios y efectos patológicos también pueden afectar a otras células relevantes de la patogenia de la OA, incluidos los fibroblastos sinoviales y las células óseas, ya que todos los tejidos articulares experimentan modificaciones fenotípicas en este trastorno ¹, lo que refleja el alto nivel de complejidad y la participación clave de la matriz celular.

Entender la osteoartritis como una enfermedad inflamatoria

La clasificación de la osteoartritis (OA) como una artritis no inflamatoria es una apreciación errónea derivado de las primeras observaciones que señalan menor cantidad de leucocitos en el líquido sinovial de la OA en comparación con la artritis reumatoide (AR), la artritis reactiva e incluso la artritis séptica. A pesar de esta clasificación, hace décadas que los investigadores observaron inflamación sinovial en la llamada sinovitis "postraumática", y se ha descrito una histopatología similar en al menos un subconjunto de pacientes con lo que ahora se denomina OA primaria. Dada esta apreciación de la sinovitis en pacientes con OA, la inflamación ahora ha sido fuertemente implicada en la patogénesis de la OA¹⁵. Esto no implica que toda la patogenia de la OA esté relacionada con la membrana sinovial. Más bien, es probable que la sinovitis sea un proceso secundario inducido por la activación inmune después del daño del cartílago que proporciona un eslabón crítico en la cadena de inicio y desarrollo de la OA.

Mecanismos de la inflamación asociados al desarrollo de la Osteoartritis

- Osteoartritis temprana: la inflamación sinovial precede al cambio estructural

Hoy en día está claro que la inflamación está presente en las articulaciones con OA mucho antes del desarrollo de un cambio radiográfico significativo. La combinación de imagenología, así como la visualización artroscópica directa, ha sugerido que, incluso en sus primeras etapas, antes de que se produzca la degeneración visible del cartílago, la OA ya es una enfermedad inflamatoria. En un

estudio, en una serie de artroscopias realizadas en rodillas con OA sintomática pero pre-radiográfica revelaron una clara asociación entre la presencia de sinovitis y el desarrollo futuro de la pérdida del cartílago²².

Aunque la membrana sinovial no es el único tejido involucrado en la inflamación relacionada con la OA, es un sitio importante de cambios inflamatorios macroscópicos y microscópicos. La membrana sinovial tiene normalmente dos o tres capas de células de espesor, sin embargo, en el contexto de la inflamación a menudo hay una hiperplasia marcada de las células de revestimiento sinovial con una infiltración de células inflamatorias que consisten principalmente en macrófagos así como un número menor de células T y B23, mastocitos y células NK. Cabe destacar que el grado de infiltración es muy heterogéneo.

Como tal, la sinovitis no excluye en modo alguno la participación del cartílago y el condrocito en la patogenia de la OA temprana o tardía. Los productos de degradación del cartílago en el líquido sinovial, así como las microfisuras en el cartílago articular, están presentes mucho antes de que se pueda notar cualquier degeneración.

La inflamación crónica de bajo grado prepara el escenario para la enfermedad crónica. El desarrollo de inflamación crónica en la OA después de un traumatismo articular o sobrecarga excesiva puede entenderse como un círculo vicioso y auto-perpetuante de daño tisular local, inflamación y reparación, de modo que la articulación se pueda comparar con una herida crónica²⁴.

Inmunidad innata en la osteoartritis: daño que alimenta el desarrollo de la inflamación

A diferencia de la AR, la OA no parece estar asociada con una respuesta inmune adaptativa robusta. Sin embargo, la activación del sistema inmunológico innato es una característica central de ambas enfermedades. La inmunidad innata se refiere a las respuestas inmunitarias del huésped inducidas por receptores de reconocimiento de receptores invariables (PRRs), que responden a patrones conservados en la naturaleza, incluidos, patógenos como bacterias, virus y hongos. Los PRRs se componen de varias familias de receptores de superficie celular, endosomales y citosólicos. Una familia bien caracterizada son los receptores tipo Toll (TLR). Además de los patrones microbianos, los PRRs también reconocen múltiples "señales de peligro" endógenas que resultan del daño tisular. Por tanto, además de los denominados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), existe otro grupo de moléculas, conocido como patrones moleculares asociados al daño (DAMP)²⁵.

Patrones moleculares asociados al daño, derivados de la matriz extracelular

La degradación de la matriz extracelular es ubicua en los sitios de inflamación, incluida la articulación OA. Estudios han demostrado que los fragmentos de fibronectina inducen la producción de citocinas proinflamatorias, incluido el factor de necrosis tumoral α (TNF α) y la IL-1 β , así como las metaloproteinasas de matriz MMP1 y MMP3, mediadores que ahora se sabe que están implicados en la condrólisis.

Patrones moleculares asociados al daño de las proteínas plasmáticas

Se ha evaluado el potencial de estas proteínas plasmáticas para actuar como DAMP en la provocación de una respuesta inflamatoria. Un grupo selecto de proteínas plasmáticas, incluyendo Gc-globulina, α 1-microglobulina y α 2-macroglobulina, son capaces de inducir la producción de macrófagos dependientes de TLR4, de citocinas inflamatorias y factores de crecimiento implicados en la OA, incluidos TNF α , IL-6, IL-1 β y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)²⁵. Por lo tanto, además de la producción local de DAMPs en el contexto de una lesión articular, parece haber una afluencia posterior de mediadores inflamatorios como resultado de la filtración vascular inducida por la inflamación y el daño que se propaga aún más la respuesta inflamatoria intra-articular y la degradación del cartílago.

Alarminas intracelulares

Las proteínas intracelulares liberadas por células estresadas, dañadas o necróticas pueden actuar como una tercera fuente potencial de DAMPs. Estas "alarminas intracelulares", normalmente ubicadas dentro de la célula, pueden dar una señal al sistema inmunológico cuando se liberan de células activadas, estresadas o en proceso de muerte (28). Las alarminas intracelulares implicadas en la OA incluyen la proteína de grupo 1 de alta movilidad (HMGB-1) y la familia de proteínas S100. Los análisis tanto en modelos humanos como animales de OA revelaron niveles aumentados de S100A8 y S100A9. Los estudios in vitro han demostrado además, la capacidad de estas proteínas para inducir el catabolismo del cartílago dependiente de TLR4 a través de la regulación ascendente de mediadores catabólicos, incluidas las MMP 1, 3, 9 y 13, así como la citocina proinflamatoria IL-6 con la regulación negativa concomitante de los componentes de la matriz extracelular; agregano y colágeno de tipo II²⁷.

Cristales como patrones moleculares asociados a daños

Los cristales inorgánicos microscópicos, incluidos los cristales de fosfato cálcico básico y pirofosfato cálcico dihidratado, se observan con frecuencia en los líquidos y tejidos sinoviales osteoarthríticos. En el momento del reemplazo articular por una artrosis grave, casi todas las articulaciones muestran depósitos en el cartílago de cristales que contienen calcio. Numerosos estudios respaldan el posible papel contribuyente de los cristales de calcio a la progresión de la OA que sugieren que los cristales que contienen calcio promueven la inflamación a través de su interacción con varios componentes del sistema inmunológico innato.

Además de los cristales de calcio, estudios recientes identificaron una fuerte asociación entre los niveles de ácido úrico en el líquido sinovial y la progresión radiográfica de la OA, proporcionando un papel potencial para el ácido úrico en la contribución a los procesos inflamatorios y la degradación del cartílago en la OA²⁸.

Activación inmunológica inducida por estrés mecánico

Otro mecanismo potencial que contribuye a la inflamación crónica, aunque clásicamente no se considera parte de la inmunidad innata, es la capacidad de las fuerzas mecánicas para inducir directamente la producción de mediadores inflamatorios a partir del cartílago y la membrana sinovial. Sin embargo, la presencia de daño sutil del cartílago en los sitios de fuerzas mecánicas también podría estar asociada con la liberación de DAMPs inductores de inflamación por daño de la matriz extracelular o muerte celular necrótica.

Conclusiones

Las terapias multimodales han mostrado muy buenos resultados para el manejo de la OA hoy en día, sin embargo, hasta la fecha, no se ha demostrado que ningún agente tenga efectos modificadores de la enfermedad sobre la progresión estructural de la OA. Las terapias actuales, que incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos, agentes selectivos de COX-2, inyecciones de ácido hialurónico intra-articular y opioides, solo ofrecen alivio sintomático. Existen agentes que han demostrado una eficacia potencial para la inhibición de la expresión de ciertas citocinas proinflamatorias, así como inhibir la expresión de MMP. Un punto clave es la identificación temprana del desarrollo de la OA y se sugiere que una intervención temprana antiinflamatoria podría ser más eficaz ■

Referencias

- Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB (2012) Osteoarthritis : a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum* 64(6):1697–1707
- Orth P, Cucchiari M, Kohn D, Madry H (2013) Alterations of the subchondral bone in osteochondral repair—translational data and clinical evidence. *Eur Cell Mater* 25:299–316
- Radin EL, Paul IL, Tolkoﬀ MJ (1970) Subchondral bone changes in patients with early degenerative joint disease. *Arthritis Rheum* 13(4):400–405
- Burr DB (2004) Anatomy and physiology of the mineralized tissues: role in the pathogenesis of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 12(Suppl A):S20–S30
- Madry H, Kon E, Condello V, Peretti GM, Steinwachs M, Seil R, Berruto M, Engebretsen L, Filardo G, Angele P (2016) Early osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 24(6):1753–1762
- Amir G, Pirie CJ, Rashad S, Revell PA (1992) Remodelling of subchondral bone in osteoarthritis: a histomorphometric study. *J Clin Pathol* 45(11):990–992
- Burr DB, Gallant MA (2012) Bone remodelling in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 8(11):665–673
- Intema F, Sniekers YH, Weinans H, Vianen ME, Yocum SA, Zuurmond AM, DeGroot J, Lafeber FP, Mastbergen SC (2010) Similarities and discrepancies in subchondral bone structure in two differently induced canine models of osteoarthritis. *J Bone Miner Res* 25(7):1650–1657
- Bellido M, Lugo L, Roman-Blas JA, Castaneda S, Calvo E, Largo R, Herrero-Beaumont G (2011) Improving subchondral bone integrity reduces progression of cartilage damage in experimental osteoarthritis preceded by osteoporosis. *Osteoarthritis Cartilage* 19(10):1228–1236
- Suri S, Walsh DA (2012) Osteochondral alterations in osteoarthritis. *Bone* 51(2): 204–211
- Zhou X, von der Mark K, Henry S, Norton W, Adams H, de Crombrughe B (2014) Chondrocytes transdifferentiate into osteoblasts in endochondral bone during development, postnatal growth and fracture healing in mice. *PLoS Genet* 10(12):e1004820–e1004839
- Goldring MB, Goldring SR (2010) Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis. *Ann N Y Acad Sci* 1192:230–237
- Kellgren JH, Lawrence JS (1957) Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis* 16(4):494–502
- Heinegård D, Saxne T (2011) The role of the cartilage matrix in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 7(1):50–56
- Goldring MB, Otero M (2011) Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 23(5):471–478
- Goldring MB, Goldring SB (2007) Osteoarthritis. *J Cell Physiol* 213(3):626–634
- Loeser RF (2014) Integrins and chondrocyte-matrix interactions in articular cartilage. *Matrix Biol* 39:11–16
- Xu L, Peng H, Glasson S, Lee PL, Hu K, Ijiri K, Olsen BR, Goldring MB, Li Y (2007) Increased expression of the collagen receptor discoidin domain receptor 2 in articular cartilage as a key event in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 56(8):2663–2673
- Thijssen E, van Caam A, van der Kraan PM. Obesity and osteoarthritis, more than just wear and tear: pivotal roles for inflamed adipose tissue and dyslipidaemia in obesity-induced osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(4):588e600.
- Kroemer G. Autophagy: a druggable process that is deregulated in aging and human disease. *J Clin Invest* 2015;125(1):1e4.
- Carames B, Olmer M, Kiosses WB, Lotz MK. The relationship of autophagy defects to cartilage damage during joint aging in a mouse model. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(6):1568e76.
- Ayral, X., Pickering, E., Woodworth, T., Mackillop, N. and Dougados, M. (2005) Synovitis: a potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis – results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients. *Osteoarthritis Cartilage* 13: 361–367.
- Sellam, J. and Berenbaum, F. (2010) The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 6: 625–635.
- Scanzello, C., Plaas, A. and Crow, M. (2008) Innate immune system activation in osteoarthritis: is osteoarthritis a chronic wound? *Curr Opin Rheumatol* 20: 565–572.
- Sohn, D., Sokolove, J., Sharpe, O., Erhart, J., Chandra, P., Lahay, L. et al. (2012) Plasma proteins present in osteoarthritic synovial fluid can stimulate cytokine production via toll-like receptor 4. *Arthritis Res Ther* 14: R7.
- Foell, D., Wittkowski, H. and Roth, J. (2007) Mechanisms of disease: a ‘DAMP’ view of inflammatory arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 3: 382–390.
- Van Lent, P., Blom, A., Schelbergen, R., Sloetjes, A., Lafeber, F., Lems, W. et al. (2012) Active involvement of alarmins S100A8 and S100A9 in the regulation of synovial activation and joint destruction during mouse and human osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 64: 1466–1476.
- Denoble, A., Huffman, K., Stabler, T., Kelly, S., Hershfield, M., McDaniel, G. et al. (2011) Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108: 2088–2093.
- Sokolove, J., Lepus CM. (2013). Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations. *Ther Adv Musculoskel Dis* 5(2) 77 - 94

GRAND PET
Natural Gourmet®

ALIMENTO SECO Y HÚMEDO PARA MASCOTAS

80%
Proteína animal

(ALIMENTO SECO)



0%
granos
grain free

(ALIMENTO SECO Y HÚMEDO)

Alimento con
prebióticos



(ALIMENTO HÚMEDO)

grandpet.com