

REVISTA

HOSPITALES VETERINARIOS

DIGITAL

ISSN-0719-3440



REVISTA DE MEDICINA Y CIRUGÍA PARA ANIMALES MENORES Y EXÓTICOS
VOLUMEN 7 - Nº 4 - DICIEMBRE - 2015



Prácticamente sin potencial alérgeno

Royal Canin ofrece un gran avance nutricional para:

- Tratamiento de los casos severos y/o refractarios de Alergia Alimentaria en perros
- Utilizar de primera elección en protocolos para ensayos

Anallergenic contiene:

- 72% de la dieta proviene de nuevas materias primas
- Innovación para la formulación
- Modificación del proceso de extrusión
- Análisis químico adaptado para analizar y comparar materias primas y producto terminado
- Garantizar la palatabilidad y digestibilidad



Disponible en 4 y 9kg

Anallergenic: Aminoácidos libres, un nuevo enfoque nutricional



ANALLERGENIC®: Ciencia de vanguardia para eliminar síntomas y dudas

Más información en:



Director

Doctor Ramón Faúndez Vergara.
director@rhv.cl

COMITÉ EDITORIAL

Presidenta

Doctora Lina Sanz Aguirre.
editorial@rhv.cl
Santiago - Chile.

Editores asociados

Doctor
Rodrigo Humberto Tardón Brito.
rtardon@udec.cl
Concepción - Chile.

Doctor

Alfonso E. Sánchez Riquelme.
profesanchez@gmail.com
Valparaíso - Chile.

Consultores (Editorial Board)

Doctor Enzo Bosco Vidal,
Chile.
Doctor Daniel González Acuña,
Chile.
Doctora Loreto Muñoz Arenas,
Chile.
Doctor Fernando Pellegrino,
Argentina.
Doctor Rodolfo Paredes Esparza,
Chile.
Doctora Mónica Recabarren
Alarcón, Chile.

Volumen 7 - Número 4
Diciembre - 2015

CONTENIDO

77 Artículo Original: Virus de la Leucemia y de la Inmunodeficiencia felina: determinación de la prevalencia y del conocimiento de los propietarios en la ciudad de Valdivia, Chile.
Lucía Azócar-Aedo
Gustavo Monti

85 Artículo Original: Efecto del triptófano sobre la conducta agresiva del perro.
Gonzalo Chávez
Catalina Cornejo
María Paz Marin

91 Revisión: Factores que regulan la eficacia y seguridad en el uso de lactonas macrocíclicas en caninos y felinos.
Paula Mansilla
Rubén Pérez

104 Caso clínico: Torsión mesentérica en un paciente felino.
Alvaro Ríos
Joaquín Illanes

110 Instrucciones para los autores.

Edición y Producción General
MULTIMAGEN EDITORA
Av. Antonio Varas 1472 Of. 103 - Providencia
Teléfono (56) 2234125 39
multimagen.editora@gmail.com
Santiago - Chile.



e-Reservas

Somos la solución de reservas online más potente del mercado!



Toma de hora online



Gestión de reservas



Gestión de clientes

Beneficios de la plataforma

- Administra las reservas, reagenda, cancela y envía recordatorios de forma automática.
- Incrementa las solicitudes de reservas en un 20% en promedio.
- Se integra fácilmente a tu página web.

contacto@zentec.cl
(+569) 56377078

www.zentec.cl



COMPENDIO REVISTAS HOSPITALES VETERINARIOS

242 PÁGINAS CON 29 CASOS CLÍNICOS

VALOR \$ 10.000.
más franqueo.

Solicítelo a: multimagen.lcc@gmail.com



UST
UNIVERSIDAD SANTO TOMÁS

PROFESIONALES

SIN LÍMITES '16

POSTGRADOS

FACULTAD DE RECURSOS NATURALES
Y MEDICINA VETERINARIA

MAGÍSTER EN
CIENCIAS MÉDICO VETERINARIAS
MENCIÓN: ANIMALES DE COMPAÑÍA

Contacto:
angelacoloma@santotomas.cl

INFÓRMATE, HAZ CLIC AQUÍ: www.postgradoust.cl

Santo Tomás solo se obliga a otorgar servicios en los términos indicados en el respectivo contrato y se reserva el derecho a modificar la malla curricular y la oferta académica.



UNIVERSIDAD
ACREDITADA

*GESTIÓN INSTITUCIONAL *DOCENCIA DE PREGRADO
3 AÑOS DESDE DIC. DE 2014 HASTA DIC. DE 2017



PROFESIONALES

SIN LÍMITES '16
POSTGRADOS

FACULTAD DE RECURSOS NATURALES
Y MEDICINA VETERINARIA

MAGÍSTER EN
CIENCIAS MÉDICO VETERINARIAS
MENCIÓN EN MEDICINA Y CLÍNICA DE EQUINOS

Contacto:
mgoic@santotomas.cl

INFÓRMATE, HAZ CLIC AQUÍ: www.postgradoust.cl

Santo Tomás solo se obliga a otorgar servicios en los términos indicados en el respectivo contrato y se reserva el derecho a modificar la malla curricular y la oferta académica.



UNIVERSIDAD
ACREDITADA

*GESTIÓN INSTITUCIONAL *DOCENCIA DE PREGRADO
3 AÑOS DESDE DIC. DE 2014 HASTA DIC. DE 2017



NUEVO PRESCRIPTION DIET®
Metabolic+Mobility

OBESIDAD + ARTRITIS

La única manera de tratar ambas
es trabajar juntos



REDUCE EL PESO CORPORAL
EN UN 13% EN 60 DÍAS¹



MEJORA LA MOVILIDAD EN
TAN SÓLO 21 DÍAS²

Conozca la única solución comprobada para ambas
patologías a nivel mundial.

Juntos podemos ayudar a todos sus pacientes en riesgo.



PRESCRIPTION
DIET™

Para mayor información, hable con su representante Gabrica.

Consultas de Casos Clínicos: NutriClinVet@hillspet.com

¹Datos en archivo, Hill's Pet Nutrition, Inc.
²Datos en archivo, Hill's Pet Nutrition, Inc.
©2014 Hill's Pet Nutrition, Inc. ®/™ Marcas registradas propiedad de Hill's Pet Nutrition, Inc.

Encuéntrelos en clínicas veterinarias
y tiendas para mascotas



servicioalcliente@gabrica.cl
www.gabrica.cl



HillsVet.com.mx

2º Seminario Latinoamericano de Medicina, Endocrinología y Biotecnología Reproductiva de Caninos y Felinos Domésticos

Santiago de Chile, 20 y 21 de Octubre de 2016

Universidad Andrés Bello

Expositores	
- Dra. Paula Blanco. MV, Dr. Med. Vet. Universidad Nacional de la Plata Argentina	- Dra. Mónica De los Reyes. MV, MSc, PhD. Universidad de Chile Chile
- Dra. Cristina Gobello. MV, Dr. Vet. Med., DECAR. Universidad Nacional de la Plata Argentina	- Dr. Paulo Salinas. MV, MSc. Universidad Santo Tomás Chile
- Dra. María A. Stornelli. MV, EDU, Dr. Cs. Vet. Universidad Nacional de la Plata Argentina	- Dr. Alfonso Sánchez. MV, MSc. Universidad Andrés Bello Chile
- Dra. María Magdalena Wanke, MV. Universidad de Buenos Aires Argentina	

PROGRAMA CIENTÍFICO

- Controles Gestacionales y Salud Materno-Neonatal en la Gata Doméstica (M.A. Stornelli).
- Endocrinopatías Sexuales en los Caninos I (C. Gobello).
- Brucelosis Canina: Mito y Realidad (M.M. Wanke).
- Actividad Folicular en la Perra: Estado del Arte (M. De los Reyes).
- Charla Técnica Auspiciador.
- Ultrasonografía Gestacional - Bidimensional y Doppler - en la Gestación Canina (P. Blanco).
- Criopreservación de Espermatozoides Caninos a -80°C Como Alternativa Viable al Nitrógeno Líquido (P. Salinas).
- Inseminación Artificial con Semen Fresco y Criopreservado en Felinos Domésticos: Estado del Arte (A. Stornelli).
- Endocrinopatías Sexuales en los Caninos II (C. Gobello).
- Ultrasonografía Gestacional - Bidimensional y Doppler - en la Gestación Felina (P. Blanco).
- Usos Médicos de las Prostaglandinas en Perras de Cría (A. Sánchez).
- Infertilidad en la Perra (M.M. Wanke).
- Situación Actual de las Biotecnologías Reproductivas en Caninos (M. De los Reyes).

Valor de Inscripción Hasta el 15/09/2016	Posterior al 15/09/2016
• Estudiantes \$ 65.000	• Estudiantes \$ 75.000
• Profesionales \$ 90.000	• Profesionales \$ 100.000

Comité Organizador

Director: Dr. Alfonso Sánchez profesanchez@gmail.com / 90898434
Coordinadores: Dr. Milton Carrasco dr.carrasco@altovet.cl / 56556303
 Dr. Claudio Salvo claudiosalvo@terra.com / 96795800

Auspician

•Royal Canin •Revista Supermascotas & Medioambiente •Bayer •Clone Chile •Medicatec Chile
 •Laboratorio Virbac – Centrovét

NUEVO

NexGard®



- ◆ Un nuevo y delicioso masticable que a los perros les encanta.
- ◆ Comienza a matar pulgas y garrapatas a los 30 minutos de ser ingerido y dura un mes completo.
- ◆ Seguro para tu perro y tu familia.
- ◆ Su acción no depende de la administración con alimentos, puede administrarse en cualquier momento del día.
- ◆ El perro puede bañarse antes o después de administrarlo.
- ◆ NexGard® es de laboratorio MERIAL, el mismo creador de Frontline.

SCLNEX151203

Un gran Sabor para un Rápido Control de Pulgas y Garrapatas



Av. Presidente Riesco N° 5435, piso 17 - Fono: 22367699 - Las Condes - Santiago Chile. Servicio al Cliente: Fono: 223676900.
 Contacto: sac.merial@sanofi-pasteur.com - www.merial.cl

Artículo Original: Virus de la Leucemia y de la Inmunodeficiencia felina: determinación de la prevalencia y del conocimiento de los propietarios en la ciudad de Valdivia, Chile.

Original Article: Leukemia Virus and Feline Immunodeficiency : determining the prevalence and knowledge of the owners in the city of Valdivia , Chile.

Lucía Azócar-Aedo¹ MV, MSc, PhD, Gustavo Monti² MV, MSc, PhD.

Recibido: 23 - 3 - 2015

Aceptado: 14 - 7 - 2015

Resumen.

Los Virus de la Leucemia (ViLeF) y de la Inmunodeficiencia felina (VIF) presentan distribución mundial y constituyen un diagnóstico frecuente en la práctica clínica. En Chile, se han realizado estudios para estimar la prevalencia de estos agentes en distintas ciudades, la mayoría en la Región Metropolitana y la Región del Bío-bío, existiendo escasa información en otras zonas del país. Es por esto que en la ciudad de Valdivia, región de Los Ríos, se realizó un estudio epidemiológico para determinar la prevalencia la infección por el ViLeF, de anticuerpos contra el VIF y de coinfecciones y el conocimiento de los propietarios de los felinos muestreados sobre características generales de ambas infecciones. Se muestrearon 124 felinos domésticos y la presencia de infección o seropositividad se determinó mediante una prueba diagnóstica de inmunocromatografía.

Se estimó una prevalencia de un 13,7% (IC 95%=7,7-19,8) para la infección por el ViLeF, de un 11,3% (IC 95%=5,7-16,9) para anticuerpos contra el VIF y de un 2,4% para coinfecciones. Un 39,5% (n=49) de los propietarios había escuchado hablar de una o ambas infecciones virales. De estos, 35 conocían la forma de contagio, 32 conocían alteraciones físicas o signos clínicos en el gato, 32 sabían cómo se diagnostican estas infecciones y 28 estaban al tanto de cómo prevenir. La mayoría de las personas que conocían características relevantes de las infecciones se informaron por su médico veterinario, por estudiantes de medicina veterinaria, por sus propios estudios de veterinaria o de auxiliar clínico y/o por internet.

Palabras Clave: Virus de la Leucemia Felina, Virus de la Inmunodeficiencia Felina, prevalencia, conocimiento, propietarios de felinos.

Abstract.

Feline Leukaemia Virus (FeLV) and Feline Immunodeficiency Virus (FIV) have worldwide distribution and they are a frequent diagnosis in clinical practice. Studies to estimate the prevalence of these viruses have been performed in different cities in Chile, mainly in the Metropolitana region and del Bío-bío region, therefore those data are limited in other areas in the country. Considering this, an epidemiologic study was conducted in the city of Valdivia, Los Rios region, to determine the prevalence of FeLV infection, antibodies against FIV and coinfections and the knowledge about general characteristics of the infections among cat owners. Samples were taken from 124 domestic felines. Infection or seropositivity were detected via an immunocromatography diagnostic test.

It was determined a prevalence of 13,7 (95% Confidence Interval (CI)=7,7-19,8) for FeLV infection; 11,3% (95% CI=5,7-16,9) for antibodies against FIV and 2,4% for co-infections. Out of 124 surveyed owners, 39,5% (n=49) of them answered that they had heard to talk about the FeLV and/or FIV. Of these, 35 of people knew the contagious means, 35 knew physical alterations or clinical signs in the cat, 32 knew how to diagnose and 28 knew how to prevent the infections. The majority of owners who knew characteristics of the infections learned about them through their veterinary practitioner, from veterinary students, from their own studies of veterinary medicine or veterinary clinical assistant and/or from the internet.

Keywords: Feline Leukaemia Virus, Feline Immunodeficiency Virus, prevalence, knowledge, cat owners.

¹ Escuela de Graduados, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile, Campus Isla Teja, Casilla 567, Valdivia, Chile.

² Instituto de Medicina Preventiva Veterinaria, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile, Campus Isla Teja, Casilla 567, Valdivia, Chile.

Introducción.

Los Virus de la Leucemia (ViLeF) y de la Inmunodeficiencia Felina (VIF) son los retrovirus de mayor importancia en felinos domésticos.¹ Las infecciones causadas por estos agentes están asociadas con una alta morbilidad en poblaciones de gatos domésticos a nivel mundial y constituyen un diagnóstico frecuente en la práctica clínica.^{1,2}

El entendimiento de la frecuencia y distribución de las infecciones retrovirales en felinos en diferentes zonas geográficas es posible a través de la realización de estudios epidemiológicos,³ pero dado que la prevalencia de las infecciones por el ViLeF y el VIF es variable dependiendo de la localización,^{4,5} la información que se puede obtener a partir de estos estudios debería actualizarse periódicamente a nivel local y regional. En Chile existen varios estudios sobre la frecuencia de presentación de estos virus que han sido realizados mayoritariamente en las regiones Metropolitana^{6,7,8} y del Bío-Bío,^{9,10,11} existiendo poca información en otras zonas del país.

El conocimiento de los propietarios sobre diferentes características de enfermedades que afectan a sus mascotas se ha determinado principalmente en zoonosis,^{12,13,14} pero esta información es muy limitada para las infecciones por el ViLeF y el VIF.

Los objetivos de este estudio fueron los siguientes:

1) Estimar la prevalencia de la infección por el ViLeF, de anticuerpos contra el VIF y de coinfecciones en una muestra representativa de gatos de la ciudad de Valdivia y,

2) Determinar el conocimiento de los propietarios de los felinos muestreados sobre características generales de las infecciones por el ViLeF y el VIF.

Materiales y Método.

El estudio fue realizado en la ciudad de Valdivia, Región de Los Ríos en el sur de Chile (39°48' sur y 73°14' este).¹⁵ Esta ciudad

tiene un área de 1.016 km² y su población humana, de acuerdo al censo del año 2002, es de 140.559 habitantes.¹⁶

El diseño del estudio fue transversal. Para calcular el tamaño muestral se consideró una población aproximada de 15.000 gatos en la ciudad de Valdivia de acuerdo a un censo felino realizado por Zúñiga,¹⁷ una prevalencia esperada de un 50%, una precisión de un 5% y un nivel de confianza del 95%.¹⁸ De acuerdo a estos datos, el tamaño muestral estimado fue de 93 gatos, pero finalmente se muestrearon 124 animales. El método de muestreo fue aleatorio estratificado tomando en cuenta una sectorización urbana proporcionada por la Municipalidad de Valdivia.

El muestreo se realizó con la colaboración de dos clínicas veterinarias privadas que aceptaron participar en el estudio e incluyó pacientes felinos que asistieron a estas consultas por distintas razones y cuyos propietarios autorizaron la recolección de la muestra de sangre, además de personas que voluntariamente ofrecieron sus mascotas para la investigación. Se muestrearon felinos machos y hembras, de distintas edades y razas.

Se obtuvieron muestras de sangre por punción venosa (0.5-3 ml). Los métodos para el manejo de los animales y para la extracción de las muestras se realizaron en concordancia con las directrices del comité de bioética de la Universidad Austral de Chile.

Como prueba diagnóstica, se utilizó la prueba Speed® DUO FeLV/ FIV (Laboratorio Bio Veto Test, Francia), la cual está basada en la técnica de inmunocromatografía para la detección por separado del antígeno p27 del ViLeF y anticuerpos contra la proteína gp40 del VIF. Esta prueba se llevó a cabo de acuerdo a las instrucciones del fabricante.

La Prevalencia Aparente (PA) de la infección por el ViLeF, de anticuerpos contra el VIF y de coinfecciones se estimó considerando el número de muestras con un resultado positivo en la prueba de inmunocromatografía en relación al número de animales muestreados.

La Prevalencia Verdadera (PV) de la infección por el ViLeF y de anticuerpos contra el VIF se calculó por medio de la aproximación descrita por Henken y colaboradores.¹⁹ Para la prueba diagnóstica utilizada se consideró una sensibilidad (Se) de un 94,7% y una especificidad (Sp) de un 99,2% para el ViLeF y una Se de un 96,3% y una Sp de un 98,9% para el VIF, conforme a la estimación realizada por Hartmann y colaboradores.²⁰

Los intervalos de confianza del 95% [IC 95%] para las estimaciones de PA y PV se calcularon de acuerdo a la descripción de Petrie y Watson.²¹

Para determinar el conocimiento sobre las infecciones provocadas por el ViLeF y el VIF por parte de los propietarios de los animales muestreados, se realizaron preguntas referentes a si habían recibido información acerca de estas enfermedades o si habían escuchado hablar de ellas, tipo de alteraciones físicas (signos clínicos) que provocan en el gato, forma de contagio (transmisión), diagnóstico y prevención. Las diferencias entre las diferentes frecuencias de respuestas fueron evaluadas mediante la prueba de Chi cuadrado ($p < 0,05$) utilizando el programa EpiInfo versión 6,04.

Resultados.

Del total animales muestreados, 17 fueron positivos a la infección por el ViLeF, resultando una PA de un 13,7% [IC 95%=7,7-19,8]. La estimación de la PV fue de un 13,5% [IC 95%=7,5-19,6].

Para el VIF, 14 de los gatos incluidos en la muestra fueron reaccionantes serológicos positivos, estimándose una PA de un 11,3% [IC 95%=5,7-16,9]. La PV fue de un 10,3% [IC 95%=5,6-19,6].

Un total de tres animales presentaron un resultado positivo para ambos virus en la prueba de inmunocromatografía, dando como resultado una PA de un 2,4% para coinfecciones.

En relación al conocimiento de los propietarios, del total de personas encuestadas (n=124), 75 (60,5%) no

manejaba ninguna información sobre las infecciones y 49 (39,5%) contestaron que habían escuchado hablar de una o ambas infecciones virales (Tabla 1). De estos, 43 (87,8%) habían oído tanto de la infección por el ViLeF como de la infección por el VIF, 5 (10,2%) sólo de ViLeF y 1 (2,0%) únicamente de VIF, diferencias que no presentaron significación estadística ($p < 0,05$).

De los 35 propietarios que manifestaron conocer la forma de contagio de las enfermedades, un 77,1% señaló que se producía por mordeduras, un 68,6% por contacto sexual, un 51,4% rasguños, un 51,4% de la madre a la cría, un 42,9% por compartir el plato de agua/comida, un 34,3% por estornudos y un 31,4% por compartir la caja sanitaria (Tabla 1).

De las 35 personas que contestaron que conocían las alteraciones o signos clínicos provocados por las enfermedades, un 71,4% señaló que causaban afecciones en el estado general del animal, un 62,9% enfermedades crónicas, un 42,9% neoplasias/tumores y un 37,1% otras alteraciones (inmunodeficiencia, anemia, diarrea, pérdida de peso, hemorragias, aborto, infertilidad) (Tabla 1).

De los 32 dueños que conocían cómo se diagnosticaban las enfermedades, un 81,3% indicó que era mediante una prueba de sangre y un 50,0% por el examen del médico veterinario (Tabla 1).

De los 28 encuestados que conocían aspectos de la prevención de ambas enfermedades, un 67,9% contestó que se realizaba por la castración o esterilización de los animales, un 50,0% no permitiendo al gato el acceso al exterior del hogar, un 28,6% por el control médico veterinario y un 28,6% por vacunación (Tabla 1).

Ninguno de los resultado anteriores presentó diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

En relación a la fuente de sus conocimientos, de los propietarios que habían escuchado hablar de una o ambas infecciones, 35 habían recibido la información

por un médico veterinario, 9 por sus propios estudios (de medicina veterinaria o auxiliar clínico veterinario), 8 por estudiantes de medicina veterinaria y 4 y/o por Internet.

Discusión.

La estimación de la PV en un estudio transversal es relevante porque las medidas de desempeño de las pruebas diagnósticas no son perfectas.¹⁹ Tomando en cuenta

esta afirmación, las proporciones de felinos reaccionantes serológicos detectadas para el ViLeF y el VIF se ajustaron a la Se y Sp de la prueba de inmunocromatografía e interesantemente las PVs calculadas fueron muy similares a las PAs, lo cual indica la exactitud en nuestras estimaciones. Como la PV no es reportada frecuentemente, los resultados de este estudio se discutirán en referencia a las PAs calculadas.

Para la infección por el ViLeF, se

Tabla N° 1: Preguntas para evaluar el conocimiento sobre las infecciones por el ViLeF y el VIF por parte de los propietarios de los felinos muestreados y respuestas registradas.

Preguntas	Posibles respuestas	N°	%
1. Ha escuchado hablar sobre las infecciones por el ViLeF y/o el FIV?	Sí	49	39,5
	No	75	60,5
2. Sabe cómo puede contagiarse su gato?	Sí	35	71,4**
	No	14	28,6
2.1. Cómo?***	Mordeduras	27	77,1*
	Contacto sexual	24	68,6
	Rasguños	18	51,4
	De la madre a las crías	18	51,4
	Compartir plato de agua/comida	15	42,9
	Estornudos	12	34,3
	Compartir la caja sanitaria	11	31,4
3. Sabe qué alteración(es) pueden provocar en su gato?	Sí	35	71,4**
	No	14	28,6
3.1. Cuál(es)?***	Alteración del estado general	25	71,4*
	Enfermedades crónicas	22	62,9
	Neoplasias/tumores	15	42,9
	No producen alteraciones	0	0,0
	Otras	13	37,1
4. Sabe cómo se diagnostican estas infecciones en su gato?	Sí	32	65,3**
	No	17	34,7
4.1. Cómo?***	Laboratorio (prueba de sangre)	26	81,3*
	Examen del médico veterinario	16	50,0
5. Sabe cómo prevenir estas infecciones?	Sí	28	57,1**
	No	21	42,9
5.1. Cómo?***	Esterilización/castración	19	67,9*
	No permitir a su gato el acceso al exterior	14	50,0
	Control médico veterinario	8	28,6
	Vacunación	8	28,6

***En estas preguntas era posible contestar más de una respuesta.

** Los porcentajes fueron calculados en relación al total de personas que había escuchado hablar sobre las infecciones por el ViLeF y/o el FIV (n=49).
 * Los porcentajes fueron calculados en relación al total de personas que contestaron afirmativamente las preguntas N° 2 (n=35), N° 3 (n=35), N° 4 (n=32) y N° 5 (n=28).

obtuvo una PA de un 13,7%, lo cual es inferior a lo registrado en una investigación previa realizada en Valdivia [32,9%]²² y a otros estudios realizados en Chile en Santiago [28,2%]⁶ y Chillán [39,0% y 23,0%].^{9,10} Respecto a esto, distintos factores relacionados con el diseño del estudio (número de animales muestreados, la prueba diagnóstica utilizada y sus medidas de desempeño), la forma en que se han obtenido las muestras (a veces no representativas de la población general) y otros factores como la edad, estado de salud y estilo de vida de los felinos muestreados pueden influir en los resultados y a la vez producir diferencias entre estudios.^{7,23} En algunos países se han implementado programas de detección y separación de los animales seropositivos al ViLeF, por ejemplo en criaderos y refugios de animales, lo que ha logrado disminuir la frecuencia de infección⁴ y podría explicar las variaciones en las prevalencias entre distintos países. Por ejemplo, se han reportado PAs más bajas que este estudio en investigaciones realizadas en el sur de Alemania, [1,8%],²⁴ en la zona de Gulf Coast, EEUU [2,6%],²⁵ en Pisa, Italia [8,4%]²⁶ y en Mérida, México [7,5%].²⁷

Con respecto al VIF, se han reportado distintas prevalencias a nivel mundial, siendo algunas relativamente altas en países como Turquía [19,5%]²⁸ y Malaysia [31,3%].³ Notablemente en investigaciones realizadas en Pisa, Italia²⁶ y en Ghent, Bélgica²⁹ se observó exactamente la misma prevalencia que en el presente estudio [11,3%], sin embargo en Chile se han registrado prevalencias más altas: un 16,1% en Valdivia²² y un 15,5% en Santiago;⁹ contrariamente a lo observado en Chillán, en donde la prevalencia fue inferior [4,0%].¹¹ Las diferencias en las características demográficas entre las poblaciones estudiadas y condiciones climáticas que afectan la resistencia del VIF en el medio ambiente,^{30,31,32} son factores que probablemente inciden en las variaciones en las tasas de prevalencia mundiales e inclusive dentro de un mismo país, como también factores relacionados con el diseño de los estudios, tal como se discutió anteriormente para el ViLeF.

Se observó una PA de un 2,4% para coinfecciones, lo que es menor que

lo reportado anteriormente en Valdivia²² y en Santiago⁹ y al analizar los resultados de algunos estudios internacionales, también se advierten bajas prevalencias, como en Madrid, España [1,1%]³¹ y en clínicas veterinarias y refugios de EEUU incluyendo Puerto Rico y Canadá [0,3%].²⁵ Según algunos autores,^{32,33} la baja prevalencia de coinfecciones podría deberse a las diferencias en la forma de transmisión de ambos virus: los gatos presentan mayores probabilidades de infectarse con el ViLeF en situaciones en las que tienen un contacto estrecho y prolongado con individuos infectados, como por ejemplo, durante el acicalamiento y en el caso del VIF, la mayoría de las infecciones naturales son adquiridas por mordeduras de gatos infectados en peleas.

En la estimación del conocimiento de los propietarios, si bien un 60,5% de estos no manejaban información sobre las infecciones por el ViLeF y el VIF, un 39,5% de las personas encuestadas había escuchado hablar alguna vez sobre las infecciones, registrándose una amplia variedad de respuestas en relación al conocimiento sobre alteraciones, contagio, diagnóstico y prevención que en general estuvieron acertadas, lo cual era esperable considerando que la mayoría de las personas habían recibido la información por un médico veterinario, estudiantes de veterinaria o por sus propios estudios ligados a la medicina veterinaria y también es importante destacar el uso de internet como fuente de información. Estos resultados indican un cierto interés sobre el cuidado de las mascotas y de las enfermedades que las afectan, como también un mayor acceso a la información.

En el proceso de prevención de una enfermedad, un primer paso es conocer la realidad epidemiológica en el área geográfica de interés y junto a esto es necesario recolectar datos respecto al nivel de información que manejan los propietarios para determinar en qué medida está preparada la población para llevar a cabo una campaña preventiva. Si bien los datos sobre el conocimiento de las infecciones por el ViLeF y el FIV en este estudio constituyen una primera aproximación al tema, el hecho que una proporción de los propietarios manejara datos sobre características básicas de

ambas infecciones, señala la existencia de una oportunidad de difundir información en Valdivia para crear conciencia sobre la importancia de las infecciones retrovirales en felinos y para la aplicación de medidas de prevención.

Conclusiones.

El ViLeF y el FIV están presentes en gatos domésticos en la ciudad de Valdivia, con prevalencias menores a las registradas en un estudio previo realizado a finales de la década de los 90 en la misma ciudad. Una proporción de los propietarios de los animales muestreados manejaba alguna información sobre las infecciones y conocía características de transmisión, signología clínica, diagnóstico y formas de prevención, lo que constituye una oportunidad para difundir más información, para crear conciencia sobre la importancia de estas infecciones en felinos domésticos y para aplicar medidas de prevención.

Referencias bibliográficas.

- Miyazawa T. Infections of Feline Leukemia Virus and Feline Immunodeficiency Virus. *Front Biosci*; 2002, 7: 504-518.
- Gleich S, Krieger S, Hartmann K. Prevalence of feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus among client-owned cats and risk factors for infection in Germany. *J Feline Med Surg*; 2009, 11: 985-992.
- Bande F, Arshad S, Hassan L, Zakaria Z, Sopian N, Rahman N, Alazawy A. Prevalence and risk factors of feline leukaemia virus and feline immunodeficiency virus in peninsular Malaysia. *BMC Vet Res*; 2012, 8: 33-38.
- Hartmann K. Infección por el Virus de la Leucemia Felina. En: Greene C [ed]. *Enfermedades infecciosas del perro y el gato*. Intermédica, Argentina; 2008: 117-145.
- Sellon R, Hartmann K. Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Felina. En: Greene C [ed]. *Enfermedades infecciosas del perro y el gato*. Intermédica, Argentina; 2008:147-158.
- Correa J, Segovia P, Rojas J. Detección de la infección por el Virus leucemia felina mediante

la técnica de ELISA en Santiago, Chile. *Arch Med Vet*; 1989, 21; 48-50.

7 Cifuentes C. Prevalencia de leucemia felina en gatos de la provincia de Santiago. Tesis Med Vet. Santiago, Chile. Universidad de Chile; 2003: 44p.

8 Muñoz P. Descripción epidemiológica de gatos positivos a los Virus de la Leucemia e Inmunodeficiencia Felina. Tesis Med Vet. Santiago, Chile. Universidad de Chile; 2005: 48p.

9 Montero P. Determinación de gatos positivos a leucemia viral felina mediante Elisa, su relación con el hemograma y aspectos clínicos en la ciudad de Chillán. Tesis Med Vet. Chillán, Chile. Universidad de Concepción; 2003: 51p.

10 Troncoso I, Rojas R, Díaz P, Cicamois M. Leucemia viral en felinos domésticos: seroprevalencia en 60 casos. *Hospitales Veterinarios*; 2012, 4: 103-107.

11 Troncoso I, Rojas R, Fischer C, Venegas N. Inmunodeficiencia viral en felinos domésticos: seroprevalencia en 50 casos. *Hospitales Veterinarios*; 2013, 5: 14-18.

12 Stull J, Peregrine A, Sargeant J, Weese S. Household knowledge, attitudes and practices related to pet contact and associated zoonoses in Ontario, Canada. *BMC Public Health*; 2012, 12: doi:10.1186/1471-2458-12-553.

13 Ugbomoiko S, Ariza L, Heukelbach J. Parasites of importance for human health in Nigerian dogs: high prevalence and limited knowledge of pet owners. *BMC Vet Res*. 2008; doi:10.1186/1746-6148-4-49.

14 Negash G, Tsegabrhan K, Afera Y, Mengiste B, Weldu K. Zoonotic Importance and prevalence of parasites in dogs: Pet owner's knowledge Assessment. *Europ J Appl Sci*; 2014, 6: 45-49.

15 Instituto Geográfico Militar, Chile. Atlas geográfico de Chile para la educación. Instituto Geográfico Militar, Chile; 1984.

16 INE [Instituto Nacional de Estadísticas, Chile]. 2015. Cuadros censales. URL: http://espino.ine.cl/CuadrosCensales/excel.asp?ValorCombo=10501&ValorOption=Cuadro1_1&TipoCombo=C

omuna Consultado 1 Marzo 2015.

17 Zúñiga M. Características demográficas de la población canina y recuento de la población felina en la ciudad de Valdivia, Chile. Tesis Med Vet. Valdivia, Chile. Universidad Austral de Chile; 2005: 65p.

18 Cannon RM, Roe RT. Livestock disease survey: a field manual for veterinarians. Australian Government Publishing Services, Australia; 1982.

19 Henken A, Graat E, Casal J. Measurement of the disease frequency. En: Noordhuizen J, Frankena K, Van der Hoofd K, Graat E (eds). Application of quantitative methods in veterinary epidemiology. Holanda, Wageningen Press; 1997, 66, 75, 76.

20 Hartmann K, Griessmayr P, Schulz B, Greene C, Vidyashankar A, Jarret O, Egberink H. Quality of different in-clinic test systems for feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus infection. J Feline Med Surg; 2007, 9: 439-445.

21 Pretie A, Watson P. Statistics for veterinary and animal science. Blackwell Publishing, Reino Unido; 1999.

22 Price D. Detección de antígeno del Virus de la Leucemia Felina y anticuerpos contra el Virus de la Inmunodeficiencia Felina en gatos de la ciudad de Valdivia. Tesis Med Vet. Valdivia, Chile. Universidad Austral de Chile; 1998: 51p.

23 Ewing T. Feline Leukemia Virus. American association of Feline Practitioners [AAFP] and Cornell University Feline Health Center, 2006.

24 Englert T, Lutz H, Sauter-Louis C, Hartmann K. Survey of feline leukemia virus infection status of cats in southern Germany. J Feline Med Surg, 2012, 14: 392-398.

25 Levy J, Edinboro C, Glotfletty C, Dingman P, West A, Kirkland-Cady K. Seroprevalence of *Dirofilaria immitis*, Feline Leukemia Virus and Feline Immunodeficiency Virus infection among dogs and cats exported from the 2005 Gulf Coast hurricane disaster area. J Am Vet Med Assoc; 2007, 23: 218-224.

26 Bandecchi P, Dell'Omodarme M, Magi M, Palamidessi A, Prati A. Feline Leukemia Virus and Feline Immunodeficiency Virus infections in cats

in the Pisa district of Tuscany, and attempts to control FeLV infections in a colony of domestic cats by vaccination. Vet Rec; 2006, 158: 555-557.

27 Ortega-Pacheco A, Aguilar-Caballero A, Colin-Flores R, Acosta-Viana K, Guzman-Marin E, Jimenez-Coello M. Seroprevalence of feline leukemia virus, feline immunodeficiency virus and heartworm infection among owned cats in tropical Mexico. J Feline Med Surg; 2014, 16: 460-464.

28 Erol N, Pasa S. An investigation for Feline Immunodeficiency Virus (FIV) and Feline Immunodeficiency Virus (FeLV) infections in cats in western Turkey. Acta Sci Vet; 2013, 41: 1166.

29 Dorny P, Speybroeck N, Verstraete S, Baeke M, De Becker A, Berkvens D, Vercruysse J. Serological survey of *Toxoplasma gondii*, Feline Immunodeficiency and Feline Leukemia Virus in stray cats in Belgium. Vet Rec; 2002, 151: 626-629.

30 Fisch H, Altman N. Feline Immunodeficiency Virus infection in a population of pet cats from southeastern Florida. J Vet Diagn Invest; 1989, 1: 339-342.

31 Arjona A, Escolar E, Soto I, Barquero N, Martin D, Gómez E. Seroepidemiological survey of infection by feline leukemia virus and immunodeficiency virus in Madrid and correlation with some clinical aspects. J Clin Microbiol; 2000, 38: 3448-3449.

32 Eigner D, Lappin M, Levy J, Ford R, Redford R, Richards J, Wolf A. Alternatives: a veterinary clinical update. Feline Immunodeficiency Virus. Compend Contin Educ Pract Vet; 2001; 23.

33 Brown J. FeLV in a cat population. Vet Rec; 2007, 161:396.

Artículo Original: Efecto del triptófano sobre la conducta agresiva del perro

Original Article: Effect of tryptophan on aggressive dog behavior

Gonzalo Chávez¹ MV MSc Dip Esp, Catalina Cornejo¹ MV Dip, María Paz Marin¹ MV MSc

Recibido: 26 - 2 - 2015

Aceptado: 14 - 7 - 2015

Resumen

Con el propósito de determinar el efecto del triptófano (Trp) sobre la conducta agresiva al ser suplementado en la dieta, se analizaron 12 perros, machos, enteros, entre 1 y 8 años de edad, diagnosticados como agresivos. La evaluación de la agresividad se realizó a través de la aplicación de una pauta de caracterización que otorgaba puntajes sobre las conductas agresivas. El puntaje promedio para la población estudio antes de ser suplementada fue de 23,5 puntos, describiéndose como normal para la especie y sexo entre 10 y 18 puntos. Una vez obtenido el puntaje, se procedió a tomar una muestra de sangre para ser analizada por HPLC (cromatografía líquida de alta presión) con lo que se obtuvo los niveles de triptófano plasmático cuyo promedio fue de 7,66 µg/ml. Durante un mes se administró Trp a dosis de 20 mg/kg junto con la ración de alimento. Posterior a ello, se aplicó nuevamente el test para relacionar la suplementación del aminoácido con la modificación de la conducta agresiva. Se obtuvo una segunda muestra de sangre para determinar las concentraciones plasmáticas del aminoácido post suplementación. Los resultados fueron los siguientes: Puntaje posterior al tratamiento, en promedio 17,5 puntos. Triptófano plasmático posterior al tratamiento, en promedio 8,54 µg/ml. De los valores obtenidos se infiere que la suplementación del triptófano y su relación con la modificación de la conducta fue significativa ($p < 0,05$). En cuanto a los niveles plasmáticos antes y después de la suplementación, no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

Palabras clave: agresividad, perro, triptófano, serotonina.

Abstract

With the objective of measuring the plasmatic levels of tryptophan after they were treated with this amino acid on their diet, 12 intact, male dogs, between 1 to 8 years-old, and clinically aggressive, were analyzed. The evaluation was conducted by applying a test. The mean scores before tryptophan treatment were 23.5 points (the average score for dogs is 10 - 18 points). Once the score was obtained, a blood sample was taken. Plasma levels of tryptophan were analyzed using HPLC with an electroquimical technique. These results had an average of 7.66 µg/ml. The treatment lasted a month with tryptophan doses of 10 mg/kg PO. After the treatment a new score of aggression was taken, to relate the tryptophan supplementation and the aggressive behavior. Also another blood sample was taken to determine if the plasma levels of tryptophan had varied. Results: post treatment score: average of 17.5 points. Plasmatic levels after treatment: average 8.54 µg/ml. With these results it is inferred that the tryptophan supplementation and its relation with the conduct modification were significant ($p < 0,05$). As far as the post treatment plasmatic levels of tryptophan wasn't significant ($p > 0,05$).

Keywords: aggressiveness, dog, tryptophan, serotonin

¹. Facultad de Recursos Naturales y Medicina Veterinaria, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Santo Tomás, Viña del Mar, Chile

Introducción

Hemos sido testigos de un considerable aumento en el número y gravedad de los ataques de perros hacia personas. Esto, aunque podría ser una percepción causada por la cobertura que dan los medios de comunicación a este tipo de noticias, está apoyado por estadísticas que confirman estos hechos: los ataques han aumentado conforme se incrementa la población de canes, con lo cual se ha modificado el índice de peligrosidad. Muchas de las razas que son estigmatizadas como agresivas por se, han aumentado su población, lo que sumado a que muchos de estos animales no reciben una crianza apropiada, presenta un complicado escenario. Actualmente, se dispone de herramientas de apoyo diagnóstico relacionadas con conductas agresivas, como por ejemplo, la evaluación de los niveles de serotonina (5-HT), neurotransmisor con un importante papel en la regulación de la conducta. Lo interesante es que los niveles de este neurotransmisor están directamente relacionados con la ingesta de Trp, aminoácido esencial que se encuentra en bajas concentraciones en los alimentos consumidos por los perros.¹ Existen estudios que demuestran una correlación positiva entre la agresividad y los bajos niveles de Trp y también demuestran una significativa disminución de la agresividad al suplementarlo en la dieta.² Estas investigaciones han sido realizadas en diversos países, sin embargo, en Chile, no existen registros al respecto.

La 5-HT está ampliamente distribuida por el cerebro y es conocida su implicancia en gran variedad de funciones: sueño, apetito, sensación de dolor, actividad sexual, procesos de memoria y control motor. Igualmente, se conoce su acción sobre la regulación de la conducta ante estímulos ambientales.³ Se obtiene por la descarboxilación del 5-hidroxitriptófano (5-HTP), reacción que sucede rápidamente a medida que el precursor inmediato se encuentra disponible. Se metaboliza por medio de la monoaminoxidasa (MAO) y el producto de este catabolismo es el ácido 5-hidroxi-indolacético (5HIAA).⁴

Las neuronas serotoninérgicas contienen la enzima triptófano-hidroxilasa, que convierte el Trp en 5-HTP su distribución en el cerebro es similar a la de la propia 5-HT.

La otra enzima implicada en la síntesis de 5-HT es la descarboxilasa de los aminoácidos L-aromático (aminoácido descarboxilasa: AADC), que convierte 5-HTP en 5-HT. Esta enzima está presente no sólo en las neuronas serotoninérgicas sino también en las neuronas catecolaminérgicas, donde convierte 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA) a dopamina. Ante una reducción de la actividad de la serotonina se produce una alteración en el control de impulsos, hiper respuesta ante los estímulos ambientales, alteraciones del humor y ansiedad. Una reducción en la actividad serotoninérgica se asocia al incremento del comportamiento agresivo.^{4,5}

Estudios han demostrado que la concentración de 5-HT en el cerebro es directamente proporcional a la concentración del Trp en el plasma y el cerebro. La ingesta dietética de este aminoácido influye directamente en la cantidad de 5-HT en el plasma, el cerebro y los niveles en todo el cuerpo. El Trp es el aminoácido esencial menos abundante en los alimentos y con una inusual distribución en estos ya que la mayoría de las proteínas dietéticas son deficitarias en este aminoácido. Por eso, los complementos de Trp pueden ser de gran ayuda terapéutica ya que tiene un efecto calmante y estabilizador sobre el comportamiento canino. Por lo tanto, si se oferta una mayor cantidad de sustrato para la síntesis de 5-HT, se debiese presentar menos conductas agresivas. Sin embargo, para su correcto metabolismo se requiere de una cantidad adecuada de bipterina, vitamina B6 y magnesio.⁵

En un estudio realizado por Çakiroglu y colaboradores (2007), se analizaron 23 perros con problemas de agresividad y 18 perros sin problemas de agresividad, de ambos sexos y de distintas razas, a los cuales se les midieron las concentraciones séricas de 5-HT. Los resultados de este estudio encontraron que la concentración sérica media de la serotonina fue significativamente menor en perros agresivos.⁴

La cantidad mínima de triptófano que se requiere para mantener el equilibrio en los perros adultos se estima en 13 mg/kg/día y ha sido establecido como el requerimiento diario. En los cachorros, la exigencia es mayor (82 mg/kg/día). En el estudio realizado por Bosch y colaboradores

(2009), se determinó que el valor promedio de triptófano plasmático en perros sanos es de 12,80 µg/ml.⁷

En otro estudio llevado a cabo en la Universidad de Tufts se administraron 10 mg/kg de Trp dos veces al día, incorporándolo en el alimento. Este incremento en la adición del aminoácido no mostró efectos secundarios evidentes, mientras que el comportamiento agresivo se redujo significativamente.²

Por todo lo antes expuesto, es que el objetivo de este estudio clínico fue determinar el efecto de la suplementación de Trp en la dieta sobre la modificación de la conducta agresiva en perros.

Materiales y métodos

Para cumplir con el objetivo antes planteado, se trabajó con 12 perros, machos, enteros, con edades entre 1 y 8 años, diagnosticados como agresivos. Se excluyeron del estudio perros de las razas consideradas como potencialmente peligrosas: akita, rottweiler, pitbull, doberman, mastín napolitano, tosa japonés, dogo argentino, dogo de burdeos, bullmastiff, staffordshire, presa canario y fila brasileiro. Como también, perros en tratamiento farmacológico con algún medicamento con efectos sobre la conducta. El tamaño muestral se determinó con el propósito de disminuir el puntaje clínico (score) en 5 puntos, desviación estándar: 3 (DE: 3) entre el grupo estudio antes de recibir el Trp y después de recibirlo, con un 95% de confianza y un 80% de poder del test estadístico.

Los perros incluidos en el estudio fueron seleccionados de los pacientes que asistieron a consulta de etología clínica de un hospital clínico veterinario universitario. A todos ellos se les realizó un examen clínico general y fueron posteriormente categorizados según tipo de agresividad mediante la utilización de una pauta de evaluación tipo, formulada por Landsberg y colaboradores (2003) (Tabla 1).⁸ El test consideraba ocho ítems, donde cada uno de ellos presentaba tres o cuatro variables con un puntaje establecido que permite, a partir de la sumatoria de ellos, clasificar al paciente como agresivo o no agresivo. La evaluación previa y posterior a la administración del Trp fue realizada por una misma persona para evitar sesgos de percepción. El test se

aplicó íntegramente en el hospital veterinario y se requería de la presencia del propietario. Posteriormente, se obtuvo una muestra de 4 ml de sangre en tubos sin heparina de cada individuo seleccionado. Las muestras se centrifugaron a 4.000 rpm por 5 minutos, para posteriormente almacenar el plasma a -20 °C por un período nunca mayor a un mes hasta su análisis químico. Las concentraciones de Trp plasmático se obtuvieron a través de la desproteinización del plasma adicionando tricloro acético al 10%, el que luego se centrifugó a 10.000 rpm por 5 minutos. El sobrenadante fue analizado utilizando la técnica de HPLC acoplado a un detector electroquímico en el Laboratorio de Servicios Analíticos de la Pontificia Universidad Católica de Valparaíso. Para el análisis se utilizó el protocolo propuesto y validado por Bosch y colaboradores (2009).⁷

Una vez obtenidas las muestras y basados en el estudio realizado por De Napoli y colaboradores (2000),² a cada perro del grupo estudio, se le administró por vía oral cápsulas con Trp al 98% junto con el alimento, a razón de 20 mg/kg, cada 24 horas por un periodo de 30 días. El Trp utilizado como aditivo, correspondió a L-Triptófano F.G., aminoácido comercial de presentación en polvo utilizado como suplemento alimenticio de uso aprobado para aves, cerdos, bovinos, peces y perros.

Al día 31 de iniciado el tratamiento se obtuvo una segunda muestra de sangre para medir el Trp plasmático post tratamiento y poder así asociar los resultados obtenidos con la evaluación conductual a través de la aplicación de la misma pauta que se utilizó para el diagnóstico de la condición de agresivo.

Para efectos de este estudio no se consideró grupo control ya que se pretendía comparar las variaciones dentro un mismo grupo.

Cada propietario responsable de administrar el tratamiento, debió firmar un consentimiento informado donde se daba a conocer los objetivos y procedimientos del estudio, indicándose explícitamente, además, que podía retirarse del estudio si así

lo deseaba. Asimismo, se comprometían a no realizar otro tipo de terapia en paralelo mientras durara el estudio para evitar efectos ajenos a la adición del Trp.

Análisis estadístico

Se aplicó una prueba de t de student para los puntajes obtenidos a partir de la aplicación del test de agresividad antes y después de la administración del Trp. Y del mismo modo, se analizaron los valores del Trp plasmático previo y posterior a la suplementación. Estas pruebas se realizaron a través del programa SAS/STAT versión 9.2 para windows (SAS Inst, Inc, Cary, NC, USA).

Resultados y discusión

Características de los perros evaluados

El 66,6% (n: 8) de los perros tenía sobre 5 años de edad y un porcentaje igual (n: 8) correspondió a perros mestizos. El 91,6% (n: 11) eran alimentados solo con comida seca envasada (la que cumplía con los valores recomendados por la AAFCO) y la frecuencia de alimentación, para todos los casos, era de dos veces al día.

Valoración de la agresividad y del Trp plasmático previo al tratamiento

Como se puede observar en la tabla 2, los puntajes obtenidos fueron superiores

a los rangos considerados como normales para la especie y género (normal: 10 – 18 puntos). El 91,6% (n: 11) presentó valores sobre los 20 puntos, obteniéndose un promedio para los 12 perros de 23,5 puntos, pudiéndose asegurar de este modo, que todos presentaban problemas de agresividad en algún grado. Para la obtención de la muestra, tres pacientes debieron ser sedados con Xilacina al 10% en dosis de 0,4 mg/kg debido a su nivel de agresividad. Sin embargo, dadas las características del fármaco, no interfiere con los parámetros estudiados. El valor promedio para el Trp plasmático fue de 7,66 µg/ml.

Valoración de la agresividad y del Trp plasmático posterior al tratamiento

Las puntuaciones disminuyeron en el 100% de los casos. El 83,3% (n: 10) fue menor a 20 puntos, obteniéndose un promedio de 17,5 puntos lo que se ajusta a lo esperado como propósito del estudio, que era disminuir el score clínico en 5 puntos entre la evaluación previa a la adición (score de 23) y posterior a ella (18 puntos). (Tabla 2)

Con respecto a la variación porcentual del Trp plasmático antes y después del tratamiento, aumentó en un 32,6% promedio en 7 de los doce perros tratados. Los 5 perros restantes disminuyeron su concentración en un 20,02% promedio (Tabla 3).

Esto confirmaría el supuesto de que al suplementar Trp a la dieta, los niveles plasmáticos de 5-HT aumentarían. Este aumento de los niveles de Trp plasmático y, por ende, el aumento de la función serotoninérgica se puede corroborar al observarse que los puntajes obtenidos en el test de comportamiento post tratamiento disminuyeron, lo que indica que hubo una disminución evidente en la manifestación de las conductas agresivas. Sin embargo, para obtener un resultado aún más concluyente, se debería medir la 5-HT.

De la Tabla 3 se puede deducir que el

58% de los perros del estudio suplementados con Trp (n: 7) aumentaron los niveles de éste en el plasma, teniendo en cuenta que la concentración de 5-HT en el cerebro es directamente proporcional a la concentración de Trp en el plasma y cerebro, por lo tanto, la ingesta dietética de este aminoácido influye directamente en la cantidad de serotonina y, por ende, en la modificación de la conducta agresiva. De esto, podemos concluir que la utilización y metabolización de este aminoácido presenta, además, un componente individual.

Es interesante mencionar que las concentraciones de Trp plasmático detectadas en los perros suplementados fueron más bajas (8,5 µg/ml) que los valores reportados como normales (12,80 µg/ml) a partir de los estudios realizados por Bosch y colaboradores (2009).⁷ Se debe considerar que las variaciones pueden deberse a que para este estudio no se consideró el ayuno previo a la toma de las muestras. Esto podría influir si consideramos que los aminoácidos tienen, por lo general, una rápida degradación, lo que obligaría a realizar evaluaciones seriadas y en ayuno para poder obtener valores más representativos y confiables. Por otro lado, hay que tener presente que los perros agresivos tienen una mayor demanda de serotonina y, por lo tanto, de su precursor. Es por ello que podríamos presumir que aunque se adicionó Trp en la dieta, sus valores plasmáticos no aumentaron, ya que al tener la facultad de atravesar la barrera hematoencefálica, no se puede cuantificar en plasma. Debido a ello, lo recomendable sería evaluar y medir los niveles de 5-HT en sangre, aunque para ello las complicaciones en nuestro medio son del tipo técnicas.

Al realizar los análisis estadísticos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores del Trp plasmático antes y después del tratamiento ($P < 0,05$) (Tabla 3); pero sí los hubo entre los valores promedio de los puntajes de la tabla de evaluación previo y posterior al tratamiento. Los efectos obtenidos sobre la población en estudio a partir de la administración

Tabla 1. Pauta de evaluación de agresividad.⁸

A: Actitud del propietario frente al perro			B: Uso o propósito de la tenencia del perro		
Miedo		4	Guardián		3
Apatía		3	Ovejero		2
Decepción		2	Compañía		2
Rabia		2	Reproducción		2
C: Frecuencia de las manifestaciones agresivas			D: Sexo		
Diarias		5	Macho entero		2
Semanales		4	Macho castrado		3
Mensuales		3	F: Descripción de la mordida		
De vez en cuando		2	El perro sostiene la mordida sin tirar		3
E: Edad			Suelta, pero se mantiene amenazante		5
1 – 5 años		3	Suelta y se va calladamente		4
> 5 años		5	Suelta y se esconde		1
			No aplica		0
G: Reacción posterior al castigo			H: Grado de acceso del perro		
El perro se defiende		4	Toda la casa		4
Acepta que lo castiguen		1	Todas las piezas excepto la principal		3
Se trata de escapar		2	Toda la casa excepto los dormitorios		2
			Limitado a ciertas piezas		2

Valores normales esperados (superiores indican agresividad)		
Edad	Sexo	Puntaje
< 1 año	Machos	10 a 12
1 a 5 años	Machos	10
> 5 años	Machos	12 a 18

Tabla 2. Comparación de los puntajes de agresividad antes y después del tratamiento (distintas letras indican diferencia estadísticamente significativa).

Perro	puntaje previo tratamiento	puntaje post tratamiento	variación porcentual (%)
1	19	16	-15,78
2	25	19	-24
3	25	21	-16
4	22	16	-27,27
5	28	23	-17,85
6	22	14	-36,4
7	21	16	-23,8
8	22	14	-36,4
9	23	18	-21,7
10	27	19	-29,6
11	25	18	-28
12	24	17	-29,1
DE	2,5	2,6	
X	23,5 ^a	17,5 ^b	
Máximo	28	23	
Mínimo	19	14	
p	0,0001		

Tabla 3. Comparación de los valores del Trp plasmático antes y después del tratamiento (misma letra indica que no hay diferencia estadísticamente significativa).

Perros	1ª Muestra (µg/ml)	2ª Muestra (µg/ml)	Variación porcentual
1	2,44	6,28	+ 61,14
2	3,45	14,58	+ 76,33
3	5,32	5,73	+ 7,15
4	9,30	9,70	+ 4,12
5	6,07	8,35	+ 27,3
6	5,14	9,76	+ 47,33
7	10,25	7,57	- 26,14
8	9,99	7,66	- 23,32
9	11,80	7,61	- 35,5
10	8,59	6,88	- 19,9
11	10,37	8,79	- 15,23
12	9,20	9,65	+ 4,66
DE	3,04	2,31	
X	7,66 ^a	8,54 ^a	
Máximo	11,8	14,5	
Mínimo	2,4	5,7	
p	0,4747		

del Trp son además relevantes de momento que no se realizó un trabajo de modificación del entorno ni de reeducación del propietario, por lo tanto, de esa manera se puede atribuir que los cambios observados son por efecto del aminoácido estudiado.

Conclusión

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los niveles plasmáticos de Trp antes y después de su adición a la dieta, aunque se observó una tendencia a incrementar sus valores.

Con respecto a las puntuaciones de agresividad, se obtuvieron diferencias significativas antes y después del tratamiento observándose una disminución de la conducta problema.

Referencias bibliográficas

- Hodgkinson S, Rosales C, Alomar C, Boroschek D. Evaluación químico-nutricional de alimentos secos comerciales en Chile para perros adultos en mantención. Arch Med Vet; 2004, 36(2), 173-181.
- De Napoli J, Dodman N, Shuster L, Rand W, Bruto K. Department of Clinical Sciences, School of Veterinary Medicine, Tufts University, Grafton, MA 01536, USA.. Efecto del contenido de proteínas de la dieta y los suplementos de triptófano en la agresividad por dominancia, la agresión territorial, y la hiperactividad en los perros. J Am Vet Med Assoc; 2000, 217(7): 512.
- Miczek K, Berend O. Bases neuroquímicas de la agresión. En: Dodman N, Shuster L. Psicofarmacología de los trastornos del comportamiento animal. Intermédica, Buenos Aires, Argentina; 2000: 19-42.
- Çakiroglu D, Meral Y, Sancak A, Çifti G. Relationship between the serum concentrations of serotonin and lipids and aggression in dogs. Vet Rec; 2007, 161: 59-61.
- Chávez G, Dagnino P, Cuevas F, Opazo A, Marín MP. Correlación de los niveles de dopamina plasmática entre perros con distintos tipos de agresividad. Rev Med Vet; 2013, 26: 91-99.
- Preston J, O'Neal J, Talaga M. Over the counter dietary supplements and herbal products. In his: Handbook of Clinical Psychopharmacology for Therapists. 6th edition. New Harbinger Publications Inc., Oakland, USA; 2010: 219-222.
- Bosch G, Beerda B, Beynen A, Van der Borg J, Van Der Poel A, Hendriks W. Dietary tryptophan supplementation in privately owned mildly anxious dogs. Appl Anim Behav Sci; 2009, 121: 197-205.
- Landsberg G, Hunthausen W, Ackerman L. Agresión canina. En su: Manual de problemas de conducta del perro y el gato.

2^{da} edición. Acribia S.A., Zaragoza, España; 2003: 169-198.

Revisión: Factores que regulan la eficacia y seguridad en el uso de lactonas macrocíclicas en caninos y felinos

Review: Factors governing the efficacy and safety in the use of macrocyclic lactones in dogs and cats

Paula Mansilla¹ MV, DMCPA, Rubén Pérez² MV, MSc.

Recibido : 26 - 2 - 2015

Aceptado : 15 - 5 - 2015

Resumen

Las lactonas macrocíclicas (LMs) son fármacos altamente eficaces y seguros para el tratamiento de parasitosis generadas por nemátodos y artrópodos en pequeños animales. Ellos ejercen su efecto sobre los receptores glutamato-cloruro del parásito a bajas concentraciones y a mayores dosis actúan sobre receptores del GABA. A pesar de ser fármacos seguros, no están exentos de generar toxicidad, ya sea por sobredosificación, interacción con otros fármacos o por un defecto genético que se presenta en ciertas razas de perros en las que una alteración en el gen ABCB1, resulta en la ausencia o codificación defectuosa de la glicoproteína- P (P-gp), una proteína de membrana constituyente de la barrera hematoencefálica (BHE) que impide el acceso o elimina fármacos desde el SNC. Las LMs, principalmente las avermectinas (AVMs) y en menor magnitud las milbemicinas (MBNs), son sustratos con alta afinidad por la P-gp. Por lo tanto, la ausencia de P-gp en la BHE como la que presentan ciertas razas de perros como el Collie, permite el paso de las LMs hacia el sistema nervioso central, generando signos clínicos de toxicidad. Aunque no existe tratamiento específico, una adecuada descontaminación y tratamiento de soporte son muy importantes para tratar la intoxicación. En algunos casos han resultado eficaces la administración de emulsión lipídica y antagonistas de GABA, como picrotoxina, pentilentetrazol o sarmazenil, con los cuales se ha logrado en algunos casos contrarrestar o disminuir los signos clínicos asociados con la intoxicación.

Palabras claves: Lactonas macrocíclicas, toxicidad, glicoproteína-P.

Abstract.

The macrocyclic lactones (LMs) are highly effective and safe drugs for the treatment of parasitic diseases generated by nematodes and arthropods in small animals. They exert their effects on glutamate-chloride receptors of parasite at low concentrations and at higher doses act on GABA receptors. Despite being safe drugs, are not without generating toxicity, either by overdose, drug interactions or a genetic defect that occurs in certain breeds of dogs in which an alteration in the ABCB1 gene result in the absence or defective encoding of P-glycoprotein (P-gp), a membrane protein constituent of the blood brain barrier (BBB) that prevent the access or removes drugs from the CNS. The LMs mainly avermectins (AVMs) and to a lesser extent milbemycins (MBNs) are substrates with high affinity for P-gp. Therefore, the absence of P-gp at the BBB observed in certain breeds of dogs as Collie breed, allowing passage of the macrocyclic lactones to the CNS, inducing clinical signs of toxicity. Although there is no specific treatment, a suitable decontamination and supportive treatment are important for treating intoxication. In some cases, effective results have been obtained with the use of a lipid emulsion administration. Some success has been achieved with GABA antagonists such as picrotoxin, pentylenetetrazol or sarmazenil, to counteract or minimize clinical signs associated with intoxication.

Key words: Macrocyclic lactones, toxicity, P-glycoprotein

¹ Laboratorio de Farmacología, Departamento de Ciencias Clínicas, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Concepción, Chillán, Chile

² Autor a quien debe ser dirigida la correspondencia: Dr. Rubén Pérez F, Laboratorio de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Concepción, Casilla 537, Chillán, Chile. Tel: 56 42208826; Fax: 56 42276760. E-mail: rubperez@udec.cl

Introducción

Las lactonas macrocíclicas (LM) son productos de fermentación microbiana capaces de combatir una amplia gama de parásitos en distintas especies animales, incluyendo aquellos que afectan a caninos y felinos. Existen dos familias de LM, las avermectinas (AVMs) y las milbemicinas (MBNs). Son fármacos de amplio espectro y elevada potencia antiparasitaria que se usan para el control de parásitos internos y externos (nemátodos y artrópodos) de las diferentes especies animales, razón por la cual se les denomina endectocidas. En bajas concentraciones (nM) ejercen su efecto sobre los receptores glutamato-cloruro (GluCl) del parásito y a mayores dosis (uM) también actúan sobre receptores del ácido gamma amino butírico (GABA). Las LMs ejercen una acción selectiva sobre canales de glutamato-cloruro (Glu-Cl) ubicados en las estructuras neuronales del parásito. Estos receptores Glu-Cl son específicos para los invertebrados y están ausentes en los vertebrados. A consecuencia de la interacción entre las LMs y sus receptores, se produce inhibición del bombeo faríngeo (y con ello se inhibe la ingestión de alimento), de la motilidad y la fecundidad de los nemátodos parásitos. En los vertebrados, las neuronas sensibles a GABA están restringidas al SNC y están protegidas de la acción de las LMs por la glicoproteína-P (gp-P), una proteína de membrana de las células endoteliales de los capilares que componen la barrera hematoencefálica (BHE), característica que le confiere un amplio margen de seguridad. La gp-P está ampliamente distribuida en los tejidos del organismo, sobre todo cumple un rol muy importante en los procesos de absorción, distribución y eliminación de fármacos.

Las LMs se encuentran dentro de los antiparasitarios más seguros y prescritos para uso humano y animal. Sin embargo, no están exentas de generar toxicidad, ya sea por sobredosificación, uso conjunto con otros fármacos o por un defecto

genético que se presenta en ciertas razas de perros y cruza de ellas que tienen una codificación defectuosa del gen ABCB1 que resulta en la ausencia gp-P en la BHE. Esta ausencia de gp-P lleva a la acumulación de las LMs en el sistema nervioso central y a un mayor riesgo de efectos adversos, producto de la interacción de estos fármacos con los receptores de GABA, al ser expuestos a concentraciones tóxicas de fármaco. Aun no existe tratamiento específico, sin embargo, una adecuada descontaminación y tratamiento de soporte son muy importantes para tratar un cuadro de intoxicación por estos fármacos. En algunos casos han resultado eficaces la administración de emulsión lipídica y antagonistas de GABA, como picrotoxina, pentilentetrazol y sarmazenil, para contrarrestar o disminuir los signos clínicos asociados con la intoxicación,

En la presente revisión se analizarán los principales aspectos relacionados con la eficacia, seguridad y toxicidad de las LMs y su uso en la clínica de pequeños animales.

Estructura y propiedades fisicoquímicas de las LMs.

Las avermectinas (AVMs) y sus análogos estructurales las milbemicinas (MBNs), son compuestos orgánicos que comparten un origen común (*Streptomyces*) y una misma estructura molecular denominada "lactona macrocíclica", de la que derivan un mecanismo de acción común y propiedades farmacológicas similares, con una elevada eficacia sobre nemátodos y artrópodos de las diferentes especies animales^{1,2,3}. A la familia de las AVMs pertenecen: abamectina (ABM), ivermectina (IVM), doramectina (DRM) y eprinomectina (EPM)⁴. Las milbemicinas, son LMs de 16-carbonos, descubiertas inicialmente como potentes mitocidas e insecticidas, lo que posteriormente dio origen a compuestos con actividad antihelmíntica como la moxidectina (MXD), que presenta características de mecanismo de acción, potencia y de actividad antiparasitaria muy similar al grupo de las AVMs¹.

La estructura química de estos fármacos corresponde a un anillo macro ciclo lactona de 16 átomos de carbono, similar a la de los antibióticos macrólidos (pero sin efecto bacteriano), unida a un grupo benzofurano (C2 - C8) y a un anillo espiroquetal (C17 - C25)^{1,2,3} Según su estructura química, las lactonas macrocíclicas se clasifican en dos familias, según la presencia (avermectinas) o ausencia (milbemicinas) de un grupo disacárido adherido a la posición C13 sobre el anillo macrociclo lactona común. Por su parte, las milbemicinas tienen insaturado el carbono 25. Son moléculas de gran tamaño y alto peso molecular: de 600 kDa para las MBNs y 800 kDa las AVMs^{3,5}.

A pesar de que desde el punto de vista químico-estructural todos estos fármacos comparten un núcleo de lactona macrocíclica similar, que explica un mecanismo de acción común, presentan importantes diferencias estructurales entre ellas. Así por ejemplo, la DRM se diferencia de la IVM por presentar un sustituyente ciclohexil en el carbono 25 del núcleo lactona⁶. Mientras que MXD, se diferencia de las AVMs en que no posee una molécula de disacáridos en el C-13 y en el C-25 tiene una cadena lateral insaturada⁷. Estas diferencias fisicoquímicas pueden producir diferencias en la solubilidad y en la disposición cinética de estos compuestos en el organismo de los animales. Estas diferencias explican las variaciones observadas en la eficacia y persistencia de la actividad antihelmíntica sobre las especies de parásitos que afectan a los animales domésticos⁸.

Avermectinas.

Las AVMs son compuestos naturales y/o semisintéticos derivados del hongo *Streptomyces avermectilis* de cuya fermentación se obtienen 8 componentes (4 pares homólogos): 4 compuestos que se obtienen en mayor proporción denominados: avermectina A1a, A2a, B1a y B2a, y otros 4 productos recuperados en menor proporción (A1b, A2b, B2a y B2b)⁹ (Prichard et al., 2012). A este grupo pertenecen la abamectina,

ivermectina, doramectina, eprinomectina y selamectina, compuestos que comparten características estructurales y físico químicas similares, junto con presentar un mecanismo de acción común¹⁰.

La abamectina, también llamada avermectina B1a, es el producto natural obtenido de la fermentación del *S. avermitilis*, es el compuesto precursor del cual se obtiene la ivermectina, de la que difiere solamente por la presencia de un doble enlace en los carbonos 22 y 23. Contiene >80% de avermectina B1a y <20% de avermectina B1b⁵.

Químicamente, la ivermectina es el análogo semisintético de la abamectina, conteniendo un 80% de 22,23-dihidroavermectina B1a y no más de un 20% de 22,23- dihidroavermectina B1b⁹. Se define también a la ivermectina, como el derivado desmetilado de la avermectina b1¹⁰. Las propiedades físico químicas de la ivermectina incluyen un alto peso molecular y una elevada lipofilia, las que le confieren características farmacocinéticas de un alto volumen de distribución, gran afinidad por la grasa corporal y prolongada persistencia de sus concentraciones en el organismo^{3,10}.

La doramectina es un derivado de la avermectina A1a, de estructura y espectro similar a la ivermectina, sin embargo, tiene algunas diferencias en su estructura química que le confieren disponibilidad plasmática por un período más prolongado que la ivermectina. Su nombre químico es 25-ciclohexil-5-O-demetil-25-(1-metilpropil)-avermectina A1a⁹.

La selamectina es un derivado semisintético de la doramectina. Su nombre químico es 25-ciclohexil-25-de (1-metilpropil)-5-desoxi-22,23-dihidro-5-(hidroxiimino) avermectina A1a, su peso molecular es 770 kDa¹¹

Milbemicinas.

Son LMs obtenidas del *Streptomyces hygroscopicus* como la milbemicina oxima

mientras que la moxidectina es un derivado semisintético de la nemadectina producido por la fermentación del *Streptomyces cyanogriseus* subespecie *noncyanogenus*^{7,9}. La moxidectina se diferencia de la ivermectina debido a que no tiene el grupo disacárido unido al carbono 13 y por tener insaturado el carbono 25^{5,11}

Eficacia antiparasitaria de las LMs en perros y gatos

En general las LMs son efectivas contra dos grandes grupos de parásitos: nemátodos y artrópodos¹¹. La ivermectina es la LM de mayor difusión y utilización en las diferentes especies de animales en todo el mundo; por lo tanto, es la molécula que más se ha estudiado con respecto a sus características farmacodinámicas y farmacocinéticas⁸.

La ivermectina es altamente eficaz contra estados adultos, larvas en desarrollo y estados inhibidos de todos los nemátodos parásitos importantes de las diferentes especies animales. Tiene eficacia sobre los parásitos de bovinos, ovinos, caprinos, equinos, porcinos, aves, perros y gatos. Tiene también una acción ovicida, por supresión de los procesos reproductivos de los parásitos¹². Dentro de las especies de nemátodos de perros y gatos sobre los cuales ejerce una acción eficaz se encuentran: *Toxocara canis*, *Toxocara cati*, *Toxascaris leonina*, *Ancylostoma caninum*, *Ancylostoma basiliense*, *Uncinaria stenocephala* y *Trichuris vulpis*¹¹. Se utiliza para tratar la sarna en pequeños animales, aunque se ha probado que *Demodex canis* requiere concentraciones más elevadas y un mayor tiempo que *Sarcoptes scabiei* para ser eliminado. Por su parte, *Notoedres cati*, *Otodectes cynotis* y *Cheyletiella* sp resultan muy sensibles a la ivermectina y es posible lograr mejorías rápidas con pocas dosis subcutáneas⁹. La ivermectina no es efectiva en el control de las pulgas, al menos cuando se aplica por vía subcutánea y a intervalos de una semana.

Tanto las AVMs, como MBNs son

usadas a bajas dosis para la prevención y control de la dirofilariosis (*Dirofilaria immitis*) canina y felina. Estos fármacos se encuentran entre los productos más seguros prescritos para uso en animales¹³. El uso mensual de ivermectina, selamectina, milbemicina oxima o moxidectina permite prevenir la infección por dirofilariosis en perros¹¹. La ivermectina se utiliza como fármaco de elección para el tratamiento de la filariasis humana¹⁴.

La selamectina es una lactona macrocíclica de uso tópico y es la única eficaz contra las pulgas (*Ctenocephalides felis* y *C. canis*) a la dosis terapéutica normal empleada muestra eficacia contra el gusano del corazón (*Dirofilaria immitis*) y ácaros productores de sarna como *Otodectes cynotis* y *Sarcoptes scabiei*. También muestra cierta eficacia contra algunas especies de garrapatas (*Rhipicephalus sanguineus*) que afectan a los perros y gatos⁹.

La moxidectina es la lactona macrocíclica que presenta mayor eficacia sobre las garrapatas, ya que es muy liposoluble, lo que hace que se distribuya de mejor forma sobre la piel¹⁵. La milbemicina oxima se usa principalmente en el tratamiento de otitis generadas por ácaros en gatos y como prevención y tratamiento de la dirofilariosis¹⁶.

Formulaciones de LM para uso en animales menores

La presentación de ivermectina en el mercado es variada y se puede encontrar como solución inyectable, pour on y pasta para su uso en animales mayores, o bien como comprimidos masticables para perros y gatos¹⁶. A pesar que en nuestro país no existe la formulación para uso en pequeños animales, es común que se utilice la formulación inyectable al 1% formulada para rumiantes, administrándose, tanto vía oral como subcutánea¹⁷.

La moxidectina se puede encontrar como formulación oral, pour-on y solución inyectable para bovinos y equinos. En su formulación para pequeños animales se

encuentra como preparación tópica, solución inyectable y tabletas. La milbemicina oxima se encuentra como tabletas masticables solas o combinadas con praziquantel y como solución ótica para su uso en gatos¹⁶.

La doramectina está disponible para uso en animales mayores, tanto inyectable al 1%, como pour-on al 0,5%. En animales menores se comercializa en forma de comprimidos y pour on mezclado con imidacloprid¹¹.

La selamectina es una avermectina semisintética desarrollada específicamente para uso en perros y gatos. Es un endectocida de uso tópico en una formulación spot-on al 6% y 12% de uso exclusivo en especies menores.

A pesar de existir reportes de uso experimental en perros y gatos, no hay presentaciones para uso en pequeños animales de eprinomectina¹⁶.

Mecanismo de acción de las LMs

No es posible asignar un único mecanismo de acción con el cual las LMs actúan sobre los parásitos, pero se describe que su principal efecto esta dado por la estimulación de los receptores glutamato-cloruro a bajas dosis; a dosis mayores estimula los receptores de ácido gamma-aminobutírico (GABA), que es un importante neurotransmisor del sistema nervioso de los parásitos. Ambos efectos generan la apertura de los canales de cloruro facilitando la entrada de iones cloro a las neuronas, produciendo una hiperpolarización sostenida de las células nerviosas que resulta finalmente en parálisis y muerte del parásito¹¹. También, la unión a los receptores GABA post-sinápticos de las células nerviosas de nemátodos y artrópodos, produce un efecto inhibitorio debido a una hiperpolarización de las células musculares, produciendo una parálisis flácida del parásito. Esta acción sobre los receptores GABA, se produce en la unión entre los nervios ventrales y motores, produciendo una incoordinación y expulsión del parásito desde el huésped. Además,

se produce una marcada reducción en la ovoposición de las hembras parásitas¹¹.

En los mamíferos, las neuronas sensibles al GABA se limitan al SNC y están protegidos de la exposición a la ivermectina por la presencia de una proteína de membrana de la barrera hematoencefálica denominada glicoproteína P (gp-P), haciéndola segura para uso en una amplia gama de mamíferos. En cambio, en los parásitos invertebrados como los nemátodos y artrópodos, a diferencia de los mamíferos, las neuronas sensibles a la ivermectina están ampliamente distribuidas en el organismo. En los mamíferos, la ausencia de cualquier protección dependiente de gp-P a nivel de la BHE, la exposición a ivermectina genera una parálisis tónica, letargia y puede producir finalmente la muerte del animal¹⁸.

Farmacocinética de las LMs

Las LMs son compuestos de alto peso molecular y con características lipofílicas muy particulares que les confieren propiedades farmacocinéticas y de espectro notoriamente diferentes a otros fármacos antihelmínticos. El comportamiento farmacocinético de cada LM depende de la formulación, la vía de administración utilizada y la especie animal a la cual se administra¹⁰.

En general las LMs tienen una absorción oral relativamente rápida, en cambio presentan una tasa de absorción mucho más gradual luego de la aplicación subcutánea¹⁶. La pobre solubilidad de ivermectina en agua favorece la retención del fármaco en el sitio de inyección cuando se administra vía subcutánea, actuando como un depósito de fármaco que retarda la absorción y favorece una mayor permanencia en el organismo⁸.

La farmacocinética de la ivermectina es similar tanto en perros como en gatos. Ambas especies presentan una cinética dosis dependiente, es decir, cuantitativamente el valor de los parámetros farmacocinéticos se incrementa en proporción directa a la dosis administrada. Presenta una elevada

biodisponibilidad, lo que permite emplear dosis similares aun cuando se administre por vías de oral o parenteral^{19,20}.

Cuando se administra ivermectina por vía oral en perros sus concentraciones máximas en el plasma se alcanzan aproximadamente en 4 horas (Tmax= 4 horas). En cambio, la absorción subcutánea es más lenta, con Tmax de 32 a 36 horas en perros y cerca de 28 horas en gatos. La vida media de eliminación tras la administración oral de ivermectina en perros es de 3,3 días, en tanto que después de la administración subcutánea, la vida media es de 3,2 días en perros y 3,4 días en gatos¹⁶.

En perros la administración oral doramectina alcanza niveles sanguíneos máximos en 2 horas con una vida media de eliminación de 3 días. Mientras que cuando se administra vía subcutánea la Cmax se alcanza en 1,4 días y la vida media es de 3,7 días¹⁶.

La selamectina, es un derivado de la doramectina, constituye el más reciente descubrimiento desarrollado y comercializado dentro del grupo de las LMs, sobre la base de

la no aparición de efectos adversos tras su administración en perros Collies sensibles a ivermectina. Su empleo se considera seguro en hembras gestantes y en fase de lactancia, puede utilizarse en perros a partir de los 2 meses de edad. Hasta ahora es considerado como un fármaco muy seguro, solo se describe que el 1% de los gatos presenta alopecia en el sitio de aplicación, asociada en ocasiones a procesos inflamatorios^{11,20}.

La selamectina es una LM de uso tópico en perros y gatos. Se administra sobre la piel (spot-on) en dosis de 6 a 12 mg/kg donde es absorbida hacia la sangre y se distribuye a los diferentes tejidos. Se distribuye selectivamente hacia las glándulas sebáceas de la piel desde donde forma reservorios para su acción sobre pulgas, acaros y garrapatas. Tras la exposición cutánea, los niveles sanguíneos máximos se alcanzan a las 72 horas en perros y 15 horas en gatos. Si se administra por vía oral el Tmax es de 8 horas en perros y 7 horas en gatos. La vida media de eliminación en perros es de 11,1 días después de la exposición tópica y de 1,9 días después de la administración por vía oral. En gatos, la vida media es de 8,25

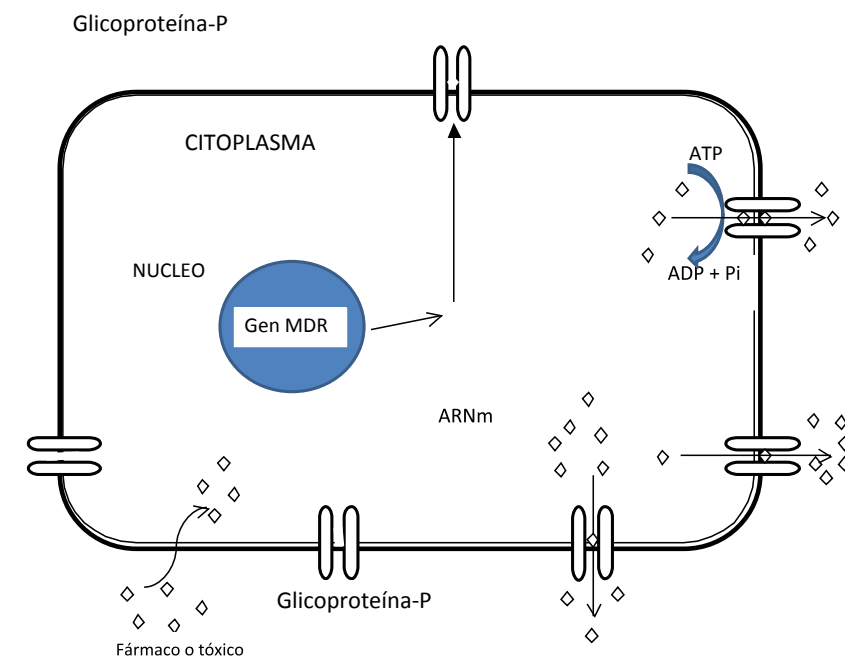


Figura 1. Esquema simplificado de la estructura y función de la gp-P. La porción central de la molécula es un canal o poro a través del cual los productos químicos tóxicos se bombean de nuevo hacia la circulación. Los productos químicos tóxicos pueden entrar en los poros de transporte, ya sea desde el interior de la célula o a través de su membrana (Edwards et al., 2003).

días después de la exposición tópica y de 1,1 días por vía oral¹⁶. La biodisponibilidad de la selamectina tras su aplicación tópica es de 4% en el perro y de 74% en el gato, lo que se atribuye a un mayor paso de fármaco a través de la piel (flujo transdérmico). También se atribuye a ingesta oral a través del lamido por el comportamiento de limpieza presente en los gatos. Algunos autores atribuyen esta mayor biodisponibilidad a una menor concentración de gp-P intestinal en ésta especie que puede contribuir a una menor eliminación del fármaco²⁰.

La moxidectina se absorbe por diferentes vías debido a que es muy liposoluble, se considera más lipofílica e hidrofóbica que la ivermectina, se distribuye ampliamente en los tejidos. Se elimina por vía biliar realizando el ciclo enterohepático. Se acumula en el lumen intestinal y en tejidos como grasa y piel. Su afinidad por el tejido cutáneo permite su uso como ixodicida con buenos resultados¹⁵. La moxidectina se absorbe más rápidamente que la ivermectina tras la administración oral, con un Tmax de 2 a 3 horas en perros, alcanzando una biodisponibilidad del 90%. La vida media de eliminación en esta especie fluctúa entre 13,9 a 25,9 días¹⁶.

Una proporción importante de las LMs puede eliminarse por leche en animales en lactancia. Cualquiera sea la ruta de administración, más del 95% de la dosis de ivermectina es excretada en las heces, mientras que el remanente se elimina por la orina y la leche¹⁰. La eprinomectina tiene la particularidad de poder ser usada en animales de producción durante la lactancia, ya que su eliminación por la leche es 1/50 veces menor que la ivermectina¹¹. En perros y gatos no existe información específica en relación a la cantidad de metabolitos de las LMs eliminados por la orina, bilis o leche¹⁶.

Rol de la glicoproteína-P en la farmacocinética de las LMs.

La glicoproteína-P (gp-P) es un complejo lipoproteico de membrana con un peso molecular de 170 kDa, compuesto

por dos mitades simétricas y homólogas que actúan en forma coordinada como una unidad única²¹. La gp-P actúa a nivel celular como una bomba extractora mediante un mecanismo de transporte activo dependiente de la hidrólisis del ATP (Figura 1). Se describe que los fármacos pasan a través de un poro hidrofóbico formado por un dominio de transmembrana y que la salida de los compuestos requiere de un cambio conformacional dependiente de energía²². La gp-P pertenece a la superfamilia de las ATP-binding cassette y es codificada por el gen ABCB1, también denominado MDR1²³.

La gp-P constituye un sistema de detoxificación natural que se expresa en varios tejidos normales, asociados con funciones secretoras o de barrera. Se ha encontrado en canalículos biliares, conductos pancreáticos, intestino delgado e intestino grueso, túbulos proximales del riñón, glándula adrenal, placenta y en las células endoteliales del SNC y del testículo²².

La gp-P fue descubierta originalmente en ratones deficientes de esta proteína. Estos animales mostraron una acumulación de IVM en el cerebro resultando en neurotoxicidad²⁴. El mismo mecanismo ha sido propuesto para explicar la sensibilidad a las LMs de bovinos de raza Murray Gris²⁵ y posteriormente descrito en perros de raza Collie^{18,26}.

La BHE está compuesta por células endoteliales de capilares cerebrales unidas por uniones estrechas que forman una barrera física de carácter lipofílico que limita el transporte pasivo de sustancias hacia el cerebro. Mientras la permeabilidad de la BHE a los fármacos es dependiente de la lipofilicidad de éstos, se han identificado varias proteínas de transporte que regulan la penetración de diversos compuestos pobremente lipofílicos. Controversialmente, muchas sustancias altamente lipofílicas, tales como la ciclosporina A y la ivermectina muestran una baja penetración a través de la barrera hematoencefálica. Se cree que este fenómeno es consecuencia de

un sistema de transportadores de eflujo o bombeo hacia afuera (efflux transporters). Mediante caracterización molecular se han identificado varias proteínas de transporte presentes en las células endoteliales de los capilares del cerebro, entre ellas la gp-P es la que ha sido más ampliamente estudiada. La gp-P se expresa en la membrana apical de las células epiteliales del cerebro y está orientada a bombear sustratos nocivos desde el interior de las células hacia la circulación periférica. También la gp-P es responsable de limitar la penetración en el cerebro de una gama de compuestos de diferentes clases terapéuticas¹⁴.

La gp-P también se encuentra en el epitelio intestinal limitando la absorción y difusión transepitelial lo cual perjudica la absorción oral de las LMs. Sin embargo, este mecanismo puede ser rápidamente saturado, sobretodo en casos de sobredosis, permitiendo que ellas ingresen a la circulación²³.

Se ha demostrado que las LMs presentan entre ellas diferencias de afinidad por la gp-P. Así por ejemplo, se ha demostrado que moxidectina y selamectina tienen una menor afinidad por la gp-P que la ivermectina²⁷. Un estudio realizado en ratones comparó la afinidad de ivermectina y moxidectina, demostrándose que ivermectina presenta una mayor afinidad por gp-P en comparación a moxidectina²⁸ (Kiki-Mvouaka et al., 2010). Estudios posteriores confirmaron estos resultados, demostrándose además que abamectina, ivermectina, doramectina y eprinomectina tienen mayor afinidad por la gp-P en comparación con selamectina y moxidectina²⁹.

Toxicidad de las Lactonas Macroclínicas

La ivermectina se considera un fármaco potente y bastante seguro, y aunque las dosis terapéuticas pueden llegar tan solo a 0,4 mg/kg, la dosis oral más elevada que no ha mostrado ejercer efectos adversos es de 2 mg/kg en perros y de 0,75 mg/kg en

gatos. Sin embargo, es conocido que perros de raza Collie y otras razas emparentadas, son especialmente susceptibles a la acción tóxica de la ivermectina, observándose efectos adversos con dosis de 0,1 mg/kg y la muerte con 0,2 mg/kg²⁰.

La susceptibilidad de las diferentes especies animales a la acción tóxica de la ivermectina, y LMs en general, está asociada a una mayor penetración de fármaco hacia el SNC³⁰. Sin embargo, en la mayoría de las especies de mamíferos presenta un amplio margen de seguridad en dosis normales de uso, dado que no atraviesa la BHE¹². Por lo tanto, la toxicidad que se observa tras la administración de dosis terapéuticas de ivermectina en animales susceptibles, se explica por una falla o ausencia de gp-P en la BHE ocasionada por una mutación en el gen ABCB1 que codifica esta proteína¹⁴.

Dentro de las reacciones adversas a medicamentos se distinguen aquellas producidas por sobredosis (intoxicación), de las que ocurren por administración de dosis terapéuticas (reacción de idiosincrasia)²⁰.

Reacciones de toxicidad de tipo idiosincráticas

Un estudio realizado en perros de raza Collie por Mealey en el año 2001²⁶, demostró que estos animales presentan una mutación en el gen ABCB1. Esta mutación consiste en una delección de 4 pares de bases en el gen conocida como ABCB1-1Δ, que da como resultado un cambio en el cuadro de lectura que genera un codón de detención prematura en la traducción del código genético, lo que resulta en una gp-P severamente truncada y no funcional²⁶. Mediante el uso de primers caninos específicos, Roulet et al. en el año 2003¹⁸, fueron capaces de documentar la primera secuencia completa del ADN complementario (ADNc) del gen ABCB1 procedente de un perro Collie sensible a ivermectina.

Se ha demostrado la asociación entre individuos portadores del gen mutado [-/-] y la marcada toxicidad a la ivermectina,

moxidectina y doramectina, entre otros fármacos reconocidos como sustratos de gp-P. También se ha visto que aquellos individuos con mutación de carácter heterocigoto no manifiestan sensibilidad a la ivermectina, a pesar de tener una copia del gen ABCB1 mutado (+/-)^{26,31,32}. Estos individuos, aunque no manifiestan los efectos adversos luego de la administración de ivermectina, son portadores del gen mutado y pueden transmitirlo a su descendencia. Por eso, se señala que la sensibilidad a la ivermectina es un carácter heredable de forma autosómica y recesiva. A este tipo de toxicidad se la conoce como toxicidad idiosincrática³³.

Las mutaciones del gen ABCB1 también pueden afectar a la excreción biliar y renal de fármacos y puede dar lugar a reacciones adversas en los descendientes heterocigotos (+/-)³⁴.

Diversos estudios han determinado la frecuencia de perros de raza Collie que serían portadores del alelo mutante. Así, en Estados Unidos se comprobó que de 40 animales estudiados, un 35% (14 perros) eran homocigóticos para el alelo mutante, mientras que un 42% (17 animales) eran heterocigóticos, concluyendo que un elevado porcentaje podría presentar reacciones adversas a la ivermectina. Otro estudio realizado en Francia, de un total de 83 perros de raza Collie muestreados los porcentajes de animales homocigóticos y heterocigóticos

fueron 48 y 32%, respectivamente³².

En Australia se estudió la frecuencia del alelo mutante en las siguientes razas: Collie, Pastor Australiano, Border Collie y Shetland cuyos resultados se muestran en la Tabla 1. Doce por ciento (4/33) de los Collies estudiados eran homocigotos para el alelo normal (normal +/+), el 64% (21/33) fueron heterocigotos (portadores +/-) y el 24% (8/33) eran homocigotos para el alelo mutante (afectados -/-). Treinta y seis por ciento (5/14) de los pastores australianos estudiados eran homocigotos para el alelo normal, el 43% (6/14) fueron heterocigotos y el 21% (3/14) eran homocigotos para el alelo mutante. Tres de los siete perros de raza Shetland fueron heterocigotos para la mutación, y cuatro eran homocigotos para el alelo normal. En los 7 perros Border Collie considerados en el estudio no se encontró la mutación para el gen ABCB1³⁵.

Otro estudio realizado en Alemania, en un número de 1500 perros, se obtuvieron resultados similares a los encontrados anteriormente en otros países. La frecuencia de homocigotos mutados fue mayor en Collies (33%), seguido por los de raza Pastor australiano (6,9%) y Shetland (5,7%). Los resultados se muestran en la Tabla 2³¹.

Tabla 1: Genotipos para el gen ABCB1 en distintas razas de perros de Australia (Adaptado de Mealey et al., 2005).

RAZA	GENOTIPO (porcentaje de animales)			Total (Nº de animales)
	+/+	+/-	-/-	
Collie	4	21	8	33
Pastor australiano	5	6	3	14
Border Collie	7	0	0	7
Shetland	4	3	0	7

Tabla 2. Genotipos para el gen ABCB1 en distintas razas de perros de Alemania (Adaptado de Geyer et al., 2005).

RAZA	GENOTIPO (Porcentaje de animales)			Total
	+/+	+/-	-/-	
Collie	23,9	43,1	33	578
Shetland	45,7	48,6	5,7	140
Pastor australiano	67,9	25,2	6,9	333
Border Collie	99,1	0,6	0	334
Bobtail	87,5	12,5	0	24
Waller	62,9	37,1	0	62

En Japón en el año 2005 se determinó la frecuencia de esta mutación en ocho razas de perros. Los autores ampliaron las razas de perros investigadas, incluyendo grupos diferentes al de los perros pastores como Golden Retriever y Labrador Retriever, Dachshund y 2 razas de origen japonés: Shih Tzu y Shiba. Los porcentajes de animales que presentaban el alelo mutante fue muy elevado en el Collie (58.3% de 12 animales) y el Pastor Australiano (33.3% de 9 animales), siendo de 1.2% en el Shetland (42 animales). En el resto de las razas evaluadas no se encontró este alelo³².

En un estudio realizado en Bélgica en el año 2009, los resultados indicaron que la mutación del gen ABCB1-1Δ estaba presente en las razas Pastor australiano, Collie, Pastor de Shetland y Pastor blanco suizo, pero no se detectó en los Bearded collies, Border collies y Pastor Aleman de este estudio, similar a los hallazgos encontrados en las poblaciones de otros países³⁶.

Reacciones de toxicidad debidas a sobredosis.

El ingreso de cantidades elevadas de ivermectina en el encéfalo puede ocurrir también en individuos con gp-P funcional. Esto se debe, fundamentalmente, a que el sistema de bombeo de la gp-P es un sistema saturable. Dosis elevadas de ivermectina pueden saturar la gp-P y la fracción libre atravesar la barrera hematoencefálica.

A este tipo de toxicidad se la conoce como toxicidad dosis dependiente¹⁶.

Una de las principales causas de intoxicación aguda es por la ingestión de jeringas que contienen ivermectina³⁷ o moxidectina³⁸ en su formulación en pasta para caballos. Aunque menos frecuentes, también se describen casos de intoxicación producidos por la inyección subcutánea de la formulación de ivermectina al 1% para uso en bovinos¹⁷.

Reacciones de toxicidad debidas a interacciones entre fármacos.

El otro mecanismo por el cual las LMs pueden generar toxicidad es al administrarlas conjuntamente con otros fármacos sustratos de la gp-P, ya que estos podrían competir con ivermectina en el sitio de unión a esta proteína, generando una inhibición de tipo competitivo, favoreciendo así el ingreso de ivermectina al encéfalo, lo que predispone a la aparición de signos de toxicidad en el SNC. Por lo tanto, no es recomendable administrar simultáneamente LM con otros fármacos que son sustratos de la gp-P. Por ejemplo, se ha demostrado que en ratones el uso conjunto de ivermectina con ciclosporina A, genera un aumento en las concentraciones de ivermectina, acompañado de aumento de la neurotoxicidad por ivermectina¹⁴. El ketoconazol, uno de los medicamentos de uso común en pequeños animales que es capaz

de interactuar con la gp-P, también puede generar problemas de toxicidad al ser usado en conjunto con ivermectina¹⁶.

Sintomatología en la toxicidad de las Lactonas Macroclínicas

Los síntomas clínicos de la intoxicación con LM son consecuencia de una concentración excesiva del fármaco en el sistema nervioso central y del consiguiente aumento de la actividad GABA. Las LMs estimulan la liberación de GABA en las neuronas presinápticas y aumentan la fijación postsináptica del GABA a sus receptores. Esto aumenta el flujo de iones de cloro en la célula y provoca una hiperpolarización de la membrana celular, lo que a su vez produce una reducción de las funciones nerviosas y un bloqueo general de los mecanismos excitatorios en el SNC. Es por esto que los signos se relacionan generalmente con la disminución de la actividad neuronal en el SNC e incluyen depresión neurológica, ataxia, midriasis, ceguera, temblores, salivación excesiva y a medida que avanza la depresión, se puede llegar al estado de coma y muerte^{37,39}. En ocasiones también se pueden presentar convulsiones. En el caso de ivermectina se ha observado ceguera, que generalmente es temporal y se ha asociado con edema de retina y anormalidades en el electroretinograma. Los signos son similares tanto en perros como gatos y son comunes para todas las LMs. Dependiendo de la dosis y la raza involucrada y debido a la prolongada vida media de estos agentes, la intoxicación puede persistir durante días o semanas¹⁶.

Los pacientes genéticamente susceptibles a ivermectina, y a las LMs en general, pueden identificarse mediante técnicas de biología molecular utilizando PCR. También, algunos autores sugieren administrar 0,05 mg/kg vía subcutánea a modo de "dosis prueba", si aparecen midriasis o ataxia en un período de 24 horas, el paciente se debe considerar sensible al medicamento²⁰.

Tratamiento en la toxicidad de las Lactonas

Macroclínicas

No existen antídotos específicos 100% eficaces y seguros para tratar la intoxicación con LMs. Una apropiada descontaminación y tratamiento de sostén son los pilares fundamentales del tratamiento. Algunos pacientes deben ser hospitalizados por varios días. Sin embargo, es posible lograr una recuperación completa incluso en animales severamente afectados¹⁶.

En animales intoxicados con dosis orales se recomienda la inducción del vómito, siempre y cuando no hayan pasado más de 30 a 60 minutos. También se puede usar carbón activado, dentro de las 4 horas post exposición, antes del comienzo de los signos neurológicos, con dosis cada 8 horas. Se deben tener en cuenta los riesgos asociados al uso de carbón activado, como hipernatremia y neumonía por aspiración¹⁶.

Como terapia de sostén para estos pacientes es esencial el uso de fluidoterapia y mantener la termorregulación. Si existe depresión respiratoria, los pacientes van a requerir de intubación, aporte de oxígeno y/o conexión a ventilación a presión positiva. El soporte nutricional parenteral también puede ser necesario. Cuando se desarrolla bradicardia, es útil el uso de una dosis pre anestésica de atropina¹⁶.

Hay estudios que muestran que la terapia intravenosa con emulsión lipídica es un tratamiento que puede acortar la duración de los signos clínicos de la intoxicación por LM. Se describe su uso en un Jack Russel Terrier de 16 semanas intoxicado con moxidectina, el cachorro se recuperó más rápido que lo reportado en otros casos de toxicidad por moxidectina, aunque no se sabe la cantidad exacta de fármaco que ingirió el cachorro¹⁶. También se describe su uso en un Border Collie intoxicado con una dosis mayor a 6 mg/kg de ivermectina. Los autores demostraron que con el uso de la emulsión lipídica se observó una disminución de los niveles de ivermectina en la sangre y una mejora relativamente rápida de los síntomas

clínicos. El perro de este caso no tenía la mutación ABCB1-1Δ, que puede ser la razón por la cual la terapia parece ser más efectiva, ya que la capacidad de la gp-P para eliminar la ivermectina del SNC hacia la circulación estaba intacta en este paciente⁴⁰. En cambio, cuando se administró el mismo tratamiento en 3 perros homocigotos recesivos para la mutación del gen ABCB1-1Δ, la terapia no fue eficaz⁴¹.

El mecanismo de acción de la emulsión lipídica endovenosa es desconocido, pero se postula que actuaría como una esponja, es decir, producto del alto contenido en lípidos de la emulsión que circula en el torrente sanguíneo captaría en mayor proporción de tóxico, lo que provocaría una inmediata movilización del depósito tisular hacia la circulación, y reduciría su concentración en el SNC, aumentando la concentración en el plasma con lo cual se facilita su distribución hacia órganos que eliminan el fármaco. En definitiva, lo que haría la emulsión lipídica es modificar el volumen de distribución del tóxico⁴⁰.

La administración de la emulsión lipídica se recomienda en una solución al 20%, comenzando con un bolo de 1,5 ml/kg vía endovenosa seguido por una infusión constante de 0,25 ml/kg/min durante 30 a 60 minutos, que se puede repetir cada 4 horas, siempre y cuando el suero no se vea lipémico. El tratamiento debe suspenderse si no se ve una respuesta positiva después de 3 tratamientos seguidos¹⁶.

También se describe el uso experimental de fármacos antagonistas de receptores de GABA en mamíferos como el pentilinetetrazol, picrotoxina y sarmazenil para contrarrestar los efectos de la intoxicación con LM. Su acción la ejercerían bloqueando los efectos inhibitorios de la estimulación GABAérgica, acrecentando así, la excitabilidad del SNC^{17,38,42}.

La picrotoxina y el pentilinetetrazol han sido utilizados en intoxicaciones con ivermectina en perros con resultados

favorables. En un caso de intoxicación de un perro Collie adulto, la picrotoxina fue administrada como infusión endovenosa en dosis de 1 mg/kg en una dilución al 0,1% en dextrosa isotónica, observándose una mejoría a los 8 minutos de comenzada la infusión, momento en que se detuvo la administración del fármaco, 24 horas post tratamiento el perro comenzó a caminar y beber agua por sí solo, recuperándose completamente el día 7 post tratamiento⁴². En un caso de intoxicación de una perra Boxer adulto por sobredosificación con ivermectina, se usó 1 mL de pentilinetetrazol en solución al 10% vía oral cada 6 horas. Luego del cuarto tratamiento con la misma dosis, los síntomas de la depresión extrema, flacidez, parálisis muscular y ataxia cedieron y la perra que se encontraba postrada, orinó, tomó agua, presentó buen apetito y deambuló sin dificultad¹⁷.

Más recientemente, en el año 2005, se reporta un caso de intoxicación por sobredosis de moxidectina en una potranca de 13 días de edad. El tratamiento consistió en la administración endovenosa de sarmazenil, un antagonista de receptores GABA, en dosis de 0,04 mg/kg cada 2 horas durante 10 horas. Luego de la tercera dosis el animal comenzó a sostener su cabeza por sí sola y desde ahí fue mejorando su condición hasta que a las 48 horas post tratamiento los signos clínicos se resolvieron completamente³⁸. A pesar de que este tratamiento se realizó en la especie equina, el mecanismo de acción y forma de generar toxicidad es similar en todas las especies mamíferas, por lo que este fármaco sería una nueva alternativa para tratar la intoxicación con LMs en pequeños animales. La falta de disponibilidad de estos fármacos en nuestro medio dificulta su uso en el tratamiento de intoxicación por LMs.

En conclusión, aunque las LMs son fármacos seguros y bien tolerados, su administración puede dar lugar a efectos tóxicos, bien como consecuencia de la sobredosificación o por una reacción idiosincrática producto mayor susceptibilidad

genética que condiciona una hiperreactividad a estos compuestos. Dado que no hay antídoto específico y las alternativas se reducen al tratamiento sintomático, es importante conocer los posibles efectos tóxicos derivados de su uso y, más aún, cuando se emplea en especies distintas, o para indicaciones diferentes, a aquellas en las que están autorizadas. A pesar de la mayor susceptibilidad que algunas razas de perros presentan a estos fármacos, moxidectina y selemectina son las LMs que al ser utilizadas en las dosis terapéuticas no generan toxicidad aún en razas genéticamente sensibles a estos fármacos.

Agradecimientos. Trabajo financiado por Proyecto FONDECYT 1130473.

Referencias bibliográficas

1. Fisher MH, Mrozik H. The chemistry and pharmacology of avermectins. *Ann Rev Pharmacol*; 1992, 32: 537-553.
2. Steel JW. Pharmacokinetics and metabolism of avermectins in livestock. *Vet Parasitol*; 1993, 48: 45-57.
3. Shoop WL, Mrozik H, Fisher MH. Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health. *Vet Parasitol*; 1995, 59: 139-156.
4. Baggot JD, McKellar QA. The absorption, distribution and elimination of anthelmintic drugs: the role of pharmacokinetics. *J Vet Pharmacol Therap*; 1994, 17: 409-419.
5. McKellar, Benchaoui QA. Avermectins and milbemycins. *J Vet Pharmacol Therap*; 1996, 19: 331-351.
6. Goudie AC, Evans NA, Gratton KAF, Bishop BF, Gibson SP, Holdom KS, Kaye B, Wicks SR, Lewis D, Weatherley AJ, Bruce CI, Herbert A, Seymour DJ. Doramectin a potent novel endectocide. *Vet Parasitol*; 1993, 49: 5-15.
7. Zulalian J, Stout SJ, DaCunha AR, Garcés T, Miller P. Absorption, tissue distribution, metabolism and excretion of moxidectin in cattle. *J Agric Food Chem*; 1994, 42: 381-387.
8. Lanusse C. Comparative pharmacokinetics

of anthelmintic drugs in ruminants - updated integration of current knowledge. *J. Vet. Pharmacol. Therap*; 2003, 26 [Suppl. 1]: 42-47.

9. Prichard R, Ménez C, Lespine A. Moxidectin and the avermectins: Consanguinity but not identity. *Int J Parasitol: Drugs Drug Resist*; 2012, 2: 134-153.
10. Pérez R. Lactonas macrocíclicas: avermectinas y milbemecinas. En: San Andrés M, Boggio JC. *Antimicrobianos y Antiparasitarios en Medicina Veterinaria*. 2007. Editorial Intermédica S.A.I.C.I., Buenos Aires, Argentina; 2007: 583-606.
11. Vercruysse J, Rew R. Macrocytic Lactones in Antiparasitic Therapy. CABI publishing [1° ed.]. New York, USA; 2002: 1-29.
12. Campbell WC, Benz GW. Ivermectin: a review of efficacy and safety. *J Vet Pharmacol Therap*; 1984, 7:1-16.
13. McCall J. The safety- net story about macrocyclic lactone heartworm preventives: A review, an update, and recommendation. *Vet. Parasitol*; 2005, 133[2-3]:197-206.
14. McCall J. The safety- net story about macrocyclic lactone heartworm preventives: A review, an update, and recommendations. *Vet Parasitol*; 2005, 133:197-206.
15. Rodríguez- Vivas R, Arieta- Román R, Pérez-Cogollo L, Rosado- Aguilar J, Ramírez- Cruz G, Basto- Estrella G. Uso de Lactonas macrocíclicas para el control de la garrapata *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* en el ganado bovino. *Arch Med Vet*; 2010, 42: 115- 123.
16. Merola V, Eubig P. Toxicology of avermectins and milbemycins (macrocyclic lactones) and the role of P-glycoprotein in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 2012, 42: 313-333.
17. Riquelme M, Pérez R. Un caso de intoxicación por ivermectina en perro y su tratamiento con pentilenetetrazol. *Arch Med Vet*; 1994, 26: 105-110.
18. Roulet A, Puel O, Gesta S, Lepage J, Drag M, Soll M, Alvinerie M, Pineau T. MDR1-deficient genotype in collie dogs hypersensitive to the P-glycoprotein substrate ivermectin. *Eur J Pharmacol*; 2003, 460: 85-91.
19. Díaz M, Espuny A, Escudero E, Carceles C. Farmacología de los endectocidas: aplicaciones terapéuticas (ii). *An Vet (Murcia)*, 2000, 16: 15-

40.

20. Isea G, Rodríguez I, Urdaneta R. Antihelminticos en perros y gatos. Un enfoque farmacológico y toxicológico. *Revista centro veterinario (AMVAC)*; 2011, 48: 14-20.

21. Loo TP, Clarke DM. Determining the structure and mechanism of the human multidrug resistance P-glycoprotein using cysteine-scanning mutagenesis and thiol-modification techniques. *Biochim Biophys Acta*; 1999, 146: 315-325.

22. Fromm MF. Importance of P-glycoprotein at blood-tissue barriers. *Trends Pharmacol Sci*; 2004, 25:423-429.

23. Ballent M, Lifschitz A, Virkel G, Lanusse C. Implicancias fisiofarmacológicas de la glicoproteína- Pen animales domésticos. *Analecta Vet*; 2005, 25: 36- 47.

24. Schinkel AH, Smitt JJ, Van Tellingen O, Beijnen JH, Wagenaar E, Van Deemter L, Mol CA, Van der Valk MA, Robamus-Mandag E C, te Riele HP, Berns AJM, Borst P. Disruption of the mouse *mdr1a* P-glycoprotein gene lead to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drug. *Cell*; 1994, 77: 491-502.

25. Seaman JT, Eagleson JS, Carrigan MJ, Webb RF. Avermectin B1 toxicity in a herd of Murray Grey cattle. *Aust Vet J*; 1987, 64: 284-285.

26. Mealey. Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene. *Pharmacogenetics*; 2001, 11:727-33.

27. Lespine A, Martin S, Dupuy J, Roulet A, Pineau T, Orlowski S, Alvinerie M. Interaction of macrocyclic lactones with P-glycoprotein: structure-affinity relationship. *Eur J Pharm Sci*; 2007, 30:84-94.

28. Kiki-Mvouaka S, Ménez C, Borin C, Lyazrhi F, Foucaud-Vignault M, Dupuy J, Collet X, Alvinerie M, Lespine A. Role of P-glycoprotein in the disposition of macrocyclic lactones: A comparison between ivermectin, eprinomectin, and moxidectin in mice. *Drug Metab Dispos*; 2010, 38:573- 80.

29. Lespine A, Alvinerie M, Vercruysse J, Prichard RK, Geldhof P. P-glycoproteins and other multidrug resistance transporters in the pharmacology of anthelmintics: Prospects for reversing transport-dependent anthelmintic resistance. *Internat J Parasitol: Drugs and Drug Resistance*; 2012, 2, 58-75.

30. Enna, SJ, Gallager JP. Biochemical and electrophysiological characteristics of mammalian GABA receptor. *International Rev Neurobiol*; 1985, 24: 181-182.

31. Geyer J, Doring B, Godoy J, Leidolf R, Moritz A, Petzinger E. Frequency of the nt230 (del4) MDR1 mutation in collies and related dog breeds in Germany. *J Vet Pharmacol Ther*; 2005, 28: 545- 51.

32. González- Canga A, Fernández- Martínez N, Sahagun- Prieto A, García- Vieitez J, Díez M, Tamame- Martín P, Sierra- Vega M. Seguridad de la ivermectina: toxicidad y reacciones adversas en diversas especies de mamíferos. *Rev MVZ*; 2010, 15: 2127- 35.

33. Neff M, Robertson K, Wong A, Safra N, Broman K, Slatkin M, Mealey K, Pedersen N. Breed distribution and history of canine *mdr1-1Delta*, a pharmacogenetic mutation that marks the emergence of breeds from the collie lineage. *Proc Natl Acad Sci USA*; 2004, 101: 11725- 30.

34. Sherman J. Understanding the impact of P-glycoprotein mutation on canine health. *Vet J*; 2011, 190:13-4.

35. Mealey K, Munyard K., Bentjen S. Frequency of the mutant MDR1 allele associated with multidrug sensitivity in a sample of herding breed dogs living in Australia. *Vet Parasitol*; 2005, 131: 193- 6.

36. Erkens T, Daminet S, Rogiers C, Gommeren K, Lampa E, Vander Donckt D, Van den Broeke A, Van Poucke M, Van Zeveren A, Peelman L. Presence of the ABCB1 (MDR1) deletion mutation causing ivermectin hypersensitivity in certain dog breeds in Belgium. *Vlaams Diergen Tijds*; 2009, 78: 256- 60.

37. Hopkins KD, Marcelle KL, Strecker AE. Ivermectin toxicosis in a dog. *J Am Vet Assoc*; 1990, 197, 93-94.

38. Müller J, Feige K, Kästner S, Naegeli H. The use of sarmazenil in the treatment of a moxidectin intoxication in a foal. *J Vet Intern Med*; 2005, 19: 348-9.

39. Pulliam, J D, Seward RL, Henry RT, Steinberg SA. Investigating ivermectin toxicity in collies. *Vet Med*; 1985, 80, 33-40.

40. Clarke D, Lee J, Murphy L, Reineke E. Use of intravenous lipid emulsion to treat ivermectin toxicosis in a Border Collie. *J Am Vet Med Assoc*; 2011, 239:1328- 1333.

41. Wright H, Chen A, Talcott P, Poppenga R,

Mealey K. Intravenous fat emulsion as treatment for ivermectin toxicosis in three dogs homozygous for the ABCB1-1Δ gene mutation. J Vet Emerg Crit Care; 2011, 21:666-72.

42. Sivine F, Plume C, Ansay M. Picrotoxin, the antidote to ivermectin in dogs? Vet Rec; 1985, 116: 195- 6.

Caso clínico: Torsión mesentérica en un paciente felino

Case report: Torsion of mesenteric root on a feline patient

Alvaro Ríos¹ MV Dip. Cirugía, **Joaquín Illanes**² MV Dip Med Peq Anim, Dip Radiol.

Recibido : 30 - 4 - 2015

Aceptado : 15 - 8 - 2015

Resumen

Se describe un caso de un paciente felino, hembra, esterilizada, doméstica de pelo corto, de 1 año y 8 meses de edad y 4 kilogramos de peso, que ingresa al Hospital Veterinario de Santiago (HVS) por decaimiento y vómito agudo. Se trata de un caso de torsión de raíz mesentérica, la cual no fue sospechada hasta la ecografía y confirmada en la posterior laparotomía exploratoria de urgencia. El defecto es reparado a tiempo y hasta la fecha el paciente no ha presentado complicaciones.

Palabras clave: Torsión raíz mesentérica, vólvulo intestinal, felinos.

Summary

It describes a case of a patient sterile, female, cat, domestic shorthair, 1 year and 8 months of age and 4 kg of weight, which enters to the Hospital Veterinario de Santiago (HVS) decay and acute vomiting. It's a case of torsion of mesenteric root, which was not suspected until the ultrasound and confirmed in the subsequent emergency exploratory laparotomy. The defect is repaired in time and to date the patient has not presented complications.

Key words: Mesenteric root torsion , volvulus , cats.

Introducción

En todas las especies de animales domésticos, las porciones del intestino se sostienen en lugares relativamente establecidos por fijaciones al peritoneo parietal o a las vísceras adyacentes. Otros segmentos del intestino están suspendidos por el mesenterio, que proporciona mayor libertad de movimiento. Si los ligamentos mesentéricos fallan en prevenir una excesiva rotación del intestino suspendido por el mesenterio, esto resulta en el compromiso vascular, isquemia de tejido y obstrucción luminal.¹ La torsión intestinal (TI), es el

retorcimiento de los intestinos a nivel de la raíz mesentérica. El vólvulo intestinal (VI), corresponde a la torsión del intestino que causa obstrucción. Los términos vólvulo mesentérico (VM) y torsión mesentérica (TM), pueden ser utilizadas por diferentes autores como sinónimos.² La torsión mesentérica es una rara, aguda y en la mayoría de los casos corresponde a una fatal condición en perros.³ La TM, ocurre en mayor medida, en humanos, equinos, ovinos y porcinos. Es extremadamente rara en gatos.^{1, 3, 4} La TM, usualmente genera la obstrucción de la arteria mesentérica craneal y de la vena

¹ Joaquín Illanes MV, Dip Med An Peq, Dip Imag, Servicio de Medicina Interna, Hospital Veterinario de Santiago.

²Álvaro Ríos MV, Dip Cirugía. Servicio de Medicina y Cirugía, Hospital Veterinario de Santiago.

correspondiente y sus ramas, llevando a la obstrucción vascular y congestión venosa en el duodeno distal, yeyuno, íleon, colon ascendente y colon descendente proximal. La muerte del paciente es generalmente debida a la endotoxemia, necrosis secundaria intestinal, eutanasia o la propia cirugía.^{1,3}

La mayoría de los casos de TM no tiene ninguna causa identificable. Anormalidades en la motilidad gastrointestinal, secundaria a trastornos como la insuficiencia pancreática exocrina (particularmente en los perros de raza Pastor Alemán), enfermedad inflamatoria intestinal, intususcepción ileocólica, dilatación vólculo gástrico y cuerpos extraños gastrointestinales pueden predisponer a un perro a una TM.^{2,4,5} La TM en perros puede ser parcial o completa, que presumiblemente puede ser el caso con VI. La TM no tiene signos clínicos patognomónicos, aunque la presentación a menudo incluye debilidad, postración y shock en casos agudos. También puede haber historia de vómitos, diarrea, hematemesis o hematoquecia. Distensión y dolor abdominal también pueden ser signos presentes.^{2,4,5,6}

Caso clínico

Antecedentes:

Se presenta a consulta un felino de 4 kilogramos de peso, doméstico de pelo corto, hembra esterilizada de un año y ocho meses de edad.

Motivo de consulta:

Anorexia, decaimiento y vómitos agudos.

Anamnesis remota:

Adoptada a los dos meses de edad. No se tienen antecedentes familiares. Vive en casa con estilo de vida con acceso a exteriores ("outdoor"). Nunca ha tenido enfermedades previas. Ha recibido sus tratamientos antiparasitarios correspondientes y se mantiene al día con sus vacunaciones. No se conoce su estado retroviral. Fue esterilizada a los seis meses de edad.

Anamnesis actual:

Inicia con la signología hace dos horas, la cual comienza con decaimiento y posterior anorexia. Presentó dos vómitos de carácter secretorio. No ha defecado. Evita moverse y, cuando lo hace, notan debilidad marcada. No ha tenido acceso a medicamentos. Propietarios creen que pudo haber comido algo. El día anterior estaba completamente normal.

Examen físico:

Presentó mucosas pálidas. Frecuencia cardíaca de 140 latidos por minuto (lpm). Una temperatura de 37,5 °C. A la palpación abdominal presentó dolor severo y distensión marcada. Con toda esta información, los principales pre diagnósticos fueron: cuerpo extraño intestinal; colangitis; pancreatitis; y, en menor medida, trasgresión alimentaria o una enteritis bacteriana.

Exámenes complementarios:

Debido a los hallazgos durante el examen físico, se recomendó la hospitalización inmediata para la realización de diversos exámenes. Se realizó un estudio de gases arteriales, mientras se preparaba al paciente para la ecografía abdominal. Se solicitaron radiografías, hemograma completo, perfil bioquímico y urianálisis completo.

Resultados:

El primer examen realizado fue la medición de gases arteriales, la cual determinó alteraciones importantes que posteriormente fueron corregidas con las diferentes terapias empleadas. Una acidosis con aumento de los valores del lactato hicieron sospechar que el compromiso sistémico del paciente es mayor de lo que se pensaba. Además, se observó que el paciente ya presentaba un desbalance electrolítico secundario al cuadro agudo. Los valores de oxígeno arrojados en el análisis dejaron en claro que la muestra obtenida no fue de carácter arterial, sino venoso; lo cual no influye en mayor medida con los resultados

obtenidos. (Tabla 1)

Tabla 1. Gasometría de ingreso.

pH	7.121
pCO ₂	34.0
pO ₂	37.9
Htc	32
Na	141.5
K	5.09
Cl	121.2
iCa	1.2
Glu	300
Lac	8.3

Hospital Veterinario de Santiago, HVS.

Posteriormente se realizó la ecografía, la cual arroja las siguientes conclusiones:

- Nefropatía bilateral de aspecto inflamatorio leve.
- Íleo yeyunal severo, compatible con obstrucción intestinal (cuerpo extraño o neoplasia mural), trombosis portal o torsión de raíz mesentérica.
- Linfadenopatía yeyunal de aspecto inflamatorio o neoplásico.
- Efusión peritoneal leve.

(Joaquín Illanes A. Médico Veterinario. Dip. Imagenología)

Dado estos resultados, se recomendó la exploración quirúrgica de carácter urgente, obviando el resto de los exámenes solicitados.

Acto quirúrgico: Al ingresar al abdomen se visualizó inmediatamente las asas yeyunales llenas de contenido gaseoso y, en menor medida, líquido. Las asas dilatadas se encontraban de un color negruzco en casi su totalidad. Al observar el inicio y final del asa comprometida, se evidenció el compromiso de la irrigación producto al giro completo con posterior estrangulación compatible con una torsión de raíz mesentérica. Debido al daño recibido por la pared y sabiendo el riesgo que implicaba dejar el asa comprometida en el paciente luego de destorcerla,

se decidió realizar la enterectomía con posterior enteroanastomosis del segmento involucrado. Una vez terminado el acto quirúrgico, el paciente se trasladó a cuidados intermedios.

Durante el primer día de recuperación pos quirúrgica, se procedió a tomar los exámenes generales junto a una nueva medición de gases arteriales. El hemograma completo reveló una leucocitosis moderada por neutrofilia, esperable para un paciente que fue sometido a un acto quirúrgico hace menos de 24 horas; en el cual hubo compromiso de asas intestinales. (Tabla 2)

El perfil bioquímico evidenció una azotemia leve, que en este caso correspondería a una azotemia pre renal por la condición preexistente y lo que se comprueba posteriormente con los exámenes control. (Tabla 3) Además, fueron analizados nuevamente los niveles de lactato y electrolitos, los que mostraron su total normalización. (Tabla 4)

Con estos resultados y la evolución favorable del paciente, fue dado de alta luego de 2 días de hospitalización y citado a control dentro de dos semanas con la indicación de realizar exámenes de laboratorio.

Al mes de evolución la paciente viene a control. Al momento de la consulta su condición se había normalizado. No presentaba problemas para comer. La frecuencia de defecación aumentó a tres las veces por día, con heces de consistencia normal, descartándose un proceso de diarrea por síndrome de intestino corto pos quirúrgico. No reveló problemas de comportamiento. No había bajado de peso, pero los propietarios la notaron algo más decaída los últimos días. El abdomen no tenía dolor ni molestias a la palpación. La herida quirúrgica se encontraba sin problemas. Se tomó un hemograma completo, perfil bioquímico y urianálisis de control general, con principal enfoque en la evaluación renal. El hemograma control se encontró completamente normal, con excepción de una leve neutrofilia, la que

Tabla 2. Hemograma

HEMOGRAMA FELINO				
Análisis	Resultado			
	Unidades convencionales	Valor de Referencia	(SI) Unidades internacionales	Valor de Referencia
Eritrocitos	6,7 x10 ⁶ /μL	6,3 - 9,1	6,7x10 ¹² /L	6,3 - 9,1
Hematocrito	30,2 %	28,0 - 45,0	0,3 L/L	0,3 - 0,5
Hemoglobina	9,0 g/dL	9,2 - 14,2	89,6 g/L	92,0 - 142,0
V.C.M.	45,0 fL	37,0 - 48,0	45,0 fL	37,0 - 48,0
H.C.M.	13,4 pg/cel	12,8 - 16,2	13,4 pg/cel	12,8 - 16,2
C.H.C.M.	29,7 g/dL	27,0 - 34,0	297,0 g/L	270,0 - 340,0
Reticulocotos	0,5% 33,5 x10 ³ /μL	30,0 - 60,0	335,3 x10 ⁹ /L	300,0 - 600,0
V.H.S.	38,0 mm/h	3,0 - 24,0	38,0 mm/h	3,0 - 24,0
Morfología	Normal			
Leucocitos	100% 22.840 /μL	4.800 - 12.000	22.840 x10 ³ /L	4.800 - 12.000
Eosinofilos	1% 228 /μL	80 - 1.200	228 x10 ³ /L	80 - 1.200
Basofilos	0% 0 /μL	0,0 - 150	0 x10 ³ /L	0,0 - 150
Mielocitos	0% 0 /μL	0,0 - 0,0	0 x10 ³ /L	0,0 - 0,0
Juveniles	0% 0 /μL	0,0 - 0,0	0 x10 ³ /L	0,0 - 0,0
Baciliformes	2% 457 /μL	0,0 - 350	457 x10 ³ /L	0,0 - 350
Segmentados	68% 15.531 /μL	2.900 - 8.100	15.531 x10 ³ /L	2.900 - 8.100
Linfocitos	25% 5.710 /μL	2.500 - 6.800	5.710 x10 ³ /L	2.500 - 6.800
Monocitos	4% 914 /μL	130 - 900	914 x10 ³ /L	130 - 900
Morfología	Neutrófilos y lifocitos con basofilia 1 +.			
Trombocitos	170.000 /μL #####	550.000	170 x10 ⁹ /L	140 - 550
Morfología	Normal.			
CONCLUSIÓN	Leucocitosis inflamatoria.			

Laboratorio Veterinario Vet lab. Santa Rosa 1934. Santiago de Chile.

Tabla 3. Perfil bioquímico.

QUÍMICA CLÍNICA FELINO				
Análisis	Resultado			
	Unidades convencionales	Valor de Referencia	(SI) Unidades internacionales	Valor de Referencia
GLUCOSE (SIN FLUORURO)	290,4 mg/dL	80 - 130	161,2 mMol/L	44 - 72
CHOLESTEROL TOTAL	76,2 mg/dL	85 - 135	2,0 mMol/L	2,2 - 3,5
TOTAL PROTEIN	6,2 g/dL	5,5 - 7,6	61,7 g/L	55 - 76
ALBUMIN	2,6 g/dL	2,3 - 3,9	25,6 g/L	23 - 39
GLOBULIN	3,6 g/dL	2,5 - 5,3	36,1 g/L	25 - 53
PHOSPHORUS*	8,0 mg/dL	3,9 - 6,0	2,6 mMol/L	1,3 - 1,9
CALCIUM	9,4 mg/dL	8,3 - 10,7	2,4 mMol/L	2,1 - 2,7
BLOOD UREA NITROGEN*	49,0 mg/dL	15 - 27	17,5 mMol/L	5,4 - 9,6
CREATININE*	2,2 mg/dL	0,4 - 1,7	197,1 mMol/L	35 - 150
BILI T	0,3 mg/dL	0,1 - 0,4	5,1 μMol/L	1,7 - 6,8
ALKALINE PHOSPHATASE	79,0 IU/L	35 - 90	1,3 μKat/L	0,6 - 1,5
ALT ALANINE AMINOTRANSFERASE	22,0 IU/L	15 - 60	0,4 μKat/L	0,3 - 1,0
AST ASPARTATE AMINOTRANSFERASE	32,0 IU/L	18 - 55	0,5 μKat/L	0,3 - 0,9
GAMMA GLUTAMYLTRANSFERASE	2,0 IU/L		0,03 μKat/L	0,03 - 0,2
*FELIS SILVESTRIS CATUS. DOMESTIC CAT. © I.S.I.S. Both Sexes Combined. All Ages Combined. ISIS® MÉTODS DE ANÁLISIS: Espectrofotometría, Elisa, E- quimioluminiscencia, Ion Selectivo... OBSERVACIONES: * VALOR CONFIRMADO				

Laboratorio Veterinario Vet lab. Santa Rosa 1934. Santiago de Chile.

Tabla 4. Gasometría control

pH	7.378
pCO ₂	33.2
pO ₂	36.6
Htc	30
Na	143
K	4.4
Cl	130
iCa	1.2
Glu	130
Lac	1.7

Hospital Veterinario de Santiago, HVS.

se explica por una leve inflamación en un punto superficial de piel, el cual es retirado en el control. El perfil bioquímico control demostró una normalización de la azotemia preexistente; que estaba atribuida al compromiso pre renal de la TM. [Tabla 5].

Con estos resultados, el paciente es dado de alta para ser citado a controles cada seis meses. Hasta la fecha, no ha presentado problemas.

Tratamientos

El paciente fue ingresado al hospital con dolor severo por lo que se aplicó metadona endovenosa (EV) a dosis de 0,3 mg/kg cada ocho horas. Se adicionó famotidina a dosis de 0,5 mg/kg cada 12 horas y maropitant a 2 mg/kg cada 24 horas. Se comenzó con antimicrobianoterapia de amplio espectro de manera inmediata, la cual incluyó metronidazol a dosis de 15 mg/kg cada 12 horas y

Tabla 5. Perfil bioquímico control.

QUÍMICA CLÍNICA FELINO				
Análisis	Resultado			
	Unidades convencionales	Valor de Referencia	(SI) Unidades internacionales	Valor de Referencia
GLUCOSE (SIN FLUORURO)	87,0 mg/dL	80 - 130	48,3 mMol/L	44 - 72
CHOLESTEROL TOTAL	47,6 mg/dL	85 - 135	1,2 mMol/L	2,2 - 3,5
TOTAL PROTEIN	7,5 g/dL	5,5 - 7,6	74,9 g/L	55 - 76
ALBUMIN	3,6 g/dL	2,3 - 3,9	35,5 g/L	23 - 39
GLOBULIN	3,9 g/dL	2,5 - 5,3	39,4 g/L	25 - 53
PHOSPHORUS	6,1 mg/dL	3,9 - 6,0	2,0 mMol/L	1,3 - 1,9
CALCIUM	9,2 mg/dL	8,3 - 10,7	2,3 mMol/L	2,1 - 2,7
BLOOD UREA NITROGEN	23,2 mg/dL	15 - 27	8,3 mMol/L	5,4 - 9,6
CREATININE	1,1 mg/dL	0,4 - 1,7	100,8 mMol/L	35 - 150
BILI T	0,1 mg/dL	0,1 - 0,4	1,7 μMol/L	1,7 - 6,8
ALKALINE PHOSPHATASE	88,0 IU/L	35 - 90	1,5 μKat/L	0,6 - 1,5
ALT ALANINE AMINOTRANSFERASE	34,0 IU/L	15 - 60	0,6 μKat/L	0,3 - 1,0
AST ASPARTATE AMINOTRANSFERASE	21,0 IU/L	18 - 55	0,4 μKat/L	0,3 - 0,9
GAMMA GLUTAMYLTRANSFERASE	3,0 IU/L	2,0 - 12	0,05 μKat/L	0,03 - 0,2
SODIUM	154,0 mEq/L	143 - 154	154,0 mMol/L	143 - 154
POTASSIUM	5,1 mEq/L	3,6 - 5,3	5,1 mMol/L	3,6 - 5,3
CHLORIDE	129,0 mEq/L	110 - 126	129,0 mMol/L	110 - 126
*FELIS SILVESTRIS CATUS. DOMESTIC CAT. © I.S.I.S. Both Sexes Combined. All Ages Combined. ISIS® MÉTODS DE ANÁLISIS: Espectrofotometría, Elisa, E- quimioluminiscencia, Ion Selectivo... OBSERVACIONES:				

Laboratorio Veterinario Vet lab. Santa Rosa 1934. Santiago de Chile.

amoxicilina con ácido clavulánico a dosis de 25 mg/kg, cada 12 horas.

Para el acto quirúrgico, la pre medicación se efectuó con diazepam a 0,3 mg/kg combinada con el analgésico que ya estaba recibiendo [metadona] y propofol para la inducción a dosis de 2 mg/kg en bolo. La mantención anestésica se realizó con isofluorano al 2%.

El paciente fue dado de alta con receta de carbón sulfaguanidina, dos comprimidos cada tres horas por cinco días; maropitatin (Cerenia® de 24 mg) a dosis de 1/4 de comprimido al día por seis días y esiramicina con metronidazol (Stomorgyl® de 100 mg) 1/2 comprimido al día durante 21 días.

Discusión

Se ha descrito la TM en la especie felina en pocas ocasiones, alcanzando una mortalidad de casi un 100%¹⁻⁶

La decisión de realizar una laparotomía de urgencia es la medida que recomiendan diversos autores en el caso de la TM, si se quiere optar a un éxito terapéutico.^{1,3,4,5}

A pesar de tener una mortalidad cercana al 100%, hay reportes que indican una tasa de sobrevida del 40% (5 de 12 casos) en los cuales se intervinieron quirúrgicamente los pacientes de manera inmediata, como se realizó en este caso.^{1,6,7,8}

En esta ocasión, los diagnósticos presuntivos se basaban en la suma de la signología clínica y no se sospechó de TM ya que, si bien los signos son los descritos en la literatura, estadísticamente era poco probable la presentación de TM en felino. Este diagnóstico previo fue confirmado durante la ecografía, que muchas veces en conjunto con la radiografía son los exámenes confirmatorios.^{3,5,8,9,10}

El uso de antimicrobianos de manera temprana y el tratamiento utilizado para evitar la sepsis por traslocación bacteriana y el desbalance electrolítico, descrito en la TM, lograron favorecer la evolución positiva del

paciente.^{1,3,4,7}

Conclusión

En esta ocasión, la toma de decisiones cumplió un rol fundamental, ya que se obviaron incluso pruebas de sangre básicas para poder someter al paciente a una anestesia y cirugía; en este caso, esperar más tiempo hubiera determinado un desenlace distinto y posiblemente mortal, de acuerdo a la literatura. Cabe mencionar que la TM no estaba dentro de los primeros pre diagnósticos y, que a pesar de que los diagnósticos presuntivos eran correctos para el caso de abdomen agudo en un paciente felino, la TM es algo que a pesar de ser estadísticamente de muy baja prevalencia en la especie, no se debe dejar de sospechar al momento de presentarse un caso de dolor abdominal severo de evolución sobreaguda.

Referencias bibliográficas

1. Shealy P, Henderson R: Canine intestinal volvulus: a report of nine cases. *Veterinary Surgery*; 1992, 21 1: 15-19.
2. Fossum TW: *Surgery of the Digestive System - Intestinal volvulus and torsion*, en *Small animal surgery*. 4th ed. Mosby. St. Louis, MO, USA; 2013: 476-481.
3. Spevakow A, Nibblett B, Carr A, Linn K: Chronic mesenteric volvulus in a dog. *Canine veterinary Journal*; 2009, 50: 85-88.
4. Milner HR, Newington AN: Longitudinal colonic torsion as a cause of tenesmus in an adult Irish water Spaniel. *New Zealand Veterinary Journal*; 2004, 52(1): 40-43.
5. Nyland TC, Mattoons JS, Herrgesell E: Tracto gastrointestinal - Patrones ecográficos de afecciones gastrointestinales. En: Nyland TC, Mattoon JS. *Diagnóstico ecográfico en pequeños animales*. 2da edición. Mulimédica. España; 2004: 222-229.
6. Cyrus J, Basavanagowda M, Vaseem S, Hussain A: Mesenteric torsion in a dog. *Journal of Indian Veterinary Association*; 2011, V9 N1.
7. Rahal S, Garib M, Mamprim M, Teixeira

C: Mesenteric torsion in a dog. *Canadian Veterinary Journal*; 2000, v 41.

8. Figueiredo Soares et al: Torção de mesentérico - um caso clínico. *Revista portuguesa de ciencias veterinárias*; 2007, 102 (563 - 564): 355 - 360.
9. Parker W, Presnell R: Mesenteric torsion in a dog: two cases. *Canadian Veterinary Journal*; 1972, V13 (12).
10. Drobatz Kenneth et al: volvulus of the colon in a cat. *The journal of veterinary emergency and critical care*; 1995, V6 (2): 99-102.

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

La revista **Hospitales Veterinarios** sólo acepta trabajos en idioma español, de cualquier parte del mundo. Todos los artículos serán sometidos a una revisión previa. Los artículos enviados para ser publicados en la revista Hospitales Veterinarios deberán ser originales. El autor debe asegurar que el artículo remitido nunca ha sido publicado en una revista, diario, sitio web u otro tipo de publicación científico-técnico, en español o cualquier otro idioma, ni lo será sin el consentimiento del editor.

Condiciones de publicación.

La revista **Hospitales Veterinarios** sólo acepta artículos enviados al correo electrónico: trabajos@rhv.cl

Esta revista rechaza estudios que incurran en una innecesaria crueldad animal, ya que se encuentra alineada con los principios de la guía internacional para las investigaciones biomédicas. Por lo tanto, los artículos que no se ajusten a las recomendaciones de esta entidad no serán publicados.

La revista **Hospitales Veterinarios** invita a publicar revisiones bibliográficas profundas y actualizadas, casos clínicos e investigaciones que constituyan un aporte al conocimiento de la medicina y cirugía de las **especies menores, equinos y animales exóticos**. Así también, aquellos trabajos basados en los procedimientos y manejos propios de un hospital veterinario y que sean considerados de interés por el comité editorial.

Todos los artículos serán cuidadosamente estudiados por el comité editorial y se remitirán a dos profesionales especialistas en el tema para su corrección, los que podrán ser sometidos a modificaciones de forma o remitidos al autor para modificaciones de fondo.

Los editores se reservan el derecho a rechazar artículos que no sean considerados innovadores, que no constituyan un aporte concreto a la clínica y cirugía de las especies antes mencionadas, aquellos en que las conclusiones no representen los resultados obtenidos, aquellos que sean financiados, encargados o dirigidos por alguna empresa o laboratorio relacionado al rubro de la salud o aquellos en que se incurran en faltas a la ética.

Conflicto de intereses.

La revista **Hospitales Veterinarios** no aceptará trabajos auspiciados o dirigidos por empresas relacionadas al rubro de la salud, como son laboratorios o empresas de alimento. Del mismo modo, no se incluirán trabajos o comentarios de individuos relacionados con dichas instituciones como son: empleados, consultores o testimonios de expertos pagados por alguna empresa.

Cartas al editor.

Serán incluidas en la sección correspondiente las cartas al editor que sugieran la incorporación de un material original, relacionado con un artículo publicado recientemente en la revista **Hospitales Veterinarios**.

Serán incluidas también, cartas que contengan fundamentados comentarios críticos sobre un artículo publicado en forma reciente en la revista **Hospitales Veterinarios**.

En este caso, el editor enviará la carta al autor del trabajo para que sea respondida por él. Ambas cartas (comentario y respuesta) serán publicadas en conjunto en un próximo número de la revista **Hospitales Veterinarios**.

Las cartas podrán tener un máximo de 1000 palabras (incluyendo referencias) y sólo una tabla o figura.

Abreviaciones, símbolos y nombre de medicamentos.

Cada abreviación científica deberá ser explicada la primera vez que sea citada en el texto original, por ejemplo:

- Factor estimulante de granulocitos (FEG).

Los medicamentos deben ser citados en forma genérica y sólo se hará referencia al nombre comercial cuando esto sea relevante para las conclusiones del estudio. En este caso, se hará entre paréntesis y junto al nombre genérico, por ejemplo:

- Carprofeno (Rimadyl; Zoites).

Las unidades de medidas deben corresponder a las del Sistema Internacional de Unidades de Medidas, por ejemplo.

- Masa: Kilogramo, gramo
- Distancia: Metro, centímetro
- Temperatura: Grados centígrados
- Área: Distancia elevada al cuadrado (Metros cuadrados)
- Volumen: Distancia elevada al cubo (Centímetro cúbico)

Consideraciones para el Manuscrito.

El texto deberá ser escrito en español y los editores se reservan el derecho de realizar las correcciones ortográficas y gramaticales que consideren apropiadas.

Todo trabajo enviado deberá ser el definitivo y deberá tener el título en la primera hoja, junto con el nombre de los autores. Cada autor deberá identificarse utilizando el apellido paterno y el primer nombre. El autor principal deberá ser el primero en la lista de filiación de los autores.

Los grados académicos o títulos pueden ser incluidos, respetando las siguientes abreviaciones: título profesional (MV), grado de Licenciado (Lic), grado de Doctor en Medicina Veterinaria (DMV), grado de Magíster en Ciencias (MSc), título de Diplomado (Dip) y título de Especialista (Esp). Así mismo, la institución a la que el autor representa puede ser mencionada, por ejemplo:

Detección de Mycobacterium en lesiones ulceradas de gatos.

Lisa Fuentes¹ MV, MSc; **Julia Santana**² MV, Dip. Medicina; **Carlos Carrión**³ QF, MSc.

¹Departamento de patología animal, Universidad de León, Av. El Bosque 673, Morelia, México.

²Hospital Veterinario de Guadalajara. Camino Catemito 4455, Guadalajara, México.

³Laboratorio de Infectología, Universidad del Sol, Av. Simón Bolívar 766, Sierra Nueva, México.

El manuscrito deberá ser confeccionado en formato Microsoft Word, utilizando letra Times New Roman, tamaño 12, con interlineado simple. Las ilustraciones y fotografías no deben ser incluidas en el texto y deberán ser remitidas en archivos separados, formato JPEG o TIF con 1 MB máximo por cada una. Además, se puede incluir un vídeo en formato MP4 de 10 segundos de duración, como máximo. Los títulos deben ir en tamaño 14 y destacados con negrita. Sólo la primera letra de cada título deberá ir en mayúscula, así como las palabras que comienzan con mayúscula.

Estructura del manuscrito.

a) Trabajo de investigación:

Cada manuscrito deberá ser organizado secuencialmente en: Resumen, Introducción, Materiales y Método, Resultados, Discusión, Referencias Bibliográficas y Leyenda de figuras, tablas, fotografías e ilustraciones.

Resumen – Corresponde a una organizada síntesis del trabajo que deberá ser estructurada haciendo relación a: Objetivo del trabajo, Diseño del estudio, Animales o Población en estudio, Método, Resultados, Conclusiones y Relevancia Clínica. Deberá acotarse a un máximo de 250 palabras.

Una copia en idioma inglés de este resumen se deberá adjuntar bajo el rótulo de “Abstract”.

Se ruega incluir un mínimo de tres “palabras claves” y tres “Keywords” en inglés, al final de este párrafo.

Introducción – Corresponde a una justificación del trabajo, en la que se deben exponer claramente la hipótesis y los objetivos del estudio.

Materiales y método – Corresponde a la identificación de la muestra o población en estudio, así como a la descripción clara y sin ambigüedades del diseño del estudio y del método utilizado para el análisis estadístico de los datos.

No se debe incluir información sobre la clínica u hospital en que se realizó el trabajo. En el caso de ser relevante mencionar una droga, producto o equipamiento utilizado, el autor deberá proveer la marca, nombre comercial, modelo, año, productor o fabricante, ciudad y país de origen, incluyendo en un paréntesis esta información en el texto a continuación del elemento de interés.

Resultados – El autor deberá exponer en una clara redacción los resultados obtenidos, sin repetir la información en tablas o gráficos.

Discusión – Corresponde al análisis comparativo del estudio, el que debe realizarse en forma clara y consciente de los alcances y conclusiones. Evite repetir la información entregada en la introducción. El orden debe ser lógico, según la importancia de los hallazgos y su relevancia clínica, haciendo referencia a la congruencia o discrepancias con otros estudios. Recomendamos terminar este ítem con una frase concluyente que refleje el espíritu de los resultados.

Referencias bibliográficas – Las referencias deberán ser identificadas en el texto, en tablas y leyendas utilizando números arábigos en formato superíndice. Las referencias se deben enumerar consecutivamente en el orden en que se mencionan dentro del cuerpo del texto. Evite adjuntar notas al final de cada párrafo para identificar los apellidos de los autores. Cada cita deberá incluirse en el texto con su número correlativo, según orden de aparición. Como regla general, los números de referencias deben ponerse fuera del punto y de las comas y dentro de los dos puntos y punto y coma.

El listado de referencias bibliográficas deberá hacerse según los siguientes ejemplos:

Revistas o Journals:

1. Cayol J, Lombardi A. Reparación artroscópica del ligamento cruzado. J Knee Surg Sport Traumatol Arthrosc; 2006, 14: 1189-93.
2. Adams A, Serrat B, Simón C. Biología del Coronavirus en una población de gatos domésticos. J Feline Med Surg; 2002, 4(1): 654 – 59.
3. Fundación para el estudio de patologías renales. Función del sodio en el mecanismo de contracorriente en hurones. J Am Vet Med Assoc; 2010, 5 Supl2: 76-81.

Cartas, artículos en imprenta o abstract:

1. Cayol J, Lombardi A. Reparación artroscópica del ligamento cruzado (en imprenta). J Knee Surg Sport Traumatol Arthrosc; 2006, 14: 1189-93.
2. Fundación para el estudio de patologías renales. Función del sodio en el mecanismo de contracorriente en hurones (abstract). J Am Vet Med Assoc; 2010, 5: 76-81.
3. Adams A, Serrat B, Simón C. Biología del Coronavirus en una población de gatos domésticos (carta). J Feline Med Surg; 2002, 4: 654 – 59.

Capítulos de libro:

1. Cayol J, Lombardi A. Reparación artroscópica del ligamento navicular. En: Humeres J, Russo L y Tapia M. Cirugía artroscópica en equinos. 2ª edición. Elsevier. España; 2008: 211-235.
2. Fundación para el estudio de patologías renales. Función del sodio en el mecanismo de contracorriente en hurones. En: Humeres J, Russo L, Tapia M. Medicina interna de animales exóticos. 3ª edición. Intermédica. Argentina; 2005: 567-77.

Libros con sólo un autor:

1. Lombardi A. Fundamentos de cirugía moderna. Universidad de Chile: Imprenta de Universidad de Chile; 2006: 17-22.
2. Adams A. Biología del sistema digestivo. 2ª edición. Intermédica. México; 2002.

Resúmenes de conferencias:

1. Adams A, Lombardi A. Feline infectious leucemia. Porceedings of the 7th International Feline Congress; 2006 Oct 23-25; London, England.
2. Jiménez P, Marambio L. Evaluación de la presión intraocular en hurones. Resumen del 3º Congreso Brasileño de oftalmología; 2007 Marzo 3-6; Sao Paulo, Brasil.
3. Comunicaciones personales que no se encuentren en un documento formal **no** deberán ser incluidas en las referencias bibliográficas. De considerarse necesario, el autor podrá incluir el apellido, la letra inicial del nombre y la fecha de comunicación en el texto, entre paréntesis.

Información en la web:

Autor(s). Título del artículo. Título de la revista electrónica en forma abreviada [seriada en línea] Año de publicación (mes si es aplicable); volumen (número): [páginas o pantallas]. Disponible en: dirección URL. Consultado

nombre del mes completo día, año.

1. Castillo R, Reyes A, González M, Machado M. Hábitos parafuncionales y ansiedad versus disfunción temporomandibular. Rev Cubana Ortod [Seriada en línea] 2001;16(1):[23 páginas]. Disponible en: URL:http://bvs.sld.cu/revistas/ord/vol16_1_01/ord03101.htm. Consultado Abril 2, 2002.

b) Caso clínico:

Cada caso clínico deberá ser organizado secuencialmente en: Antecedentes, Motivo de consulta, Anamnesis remota, Anamnesis actual, Examen clínico, Prediagnósticos, Exámenes solicitados, Tratamiento; Discusión y Referencias Bibliográficas.

Se podrá incluir un máximo de tres imágenes, las que deberán ser remitidas en archivos separados.

Antecedentes - Deberán incluir la identificación del paciente, el nombre, edad, la raza y el sexo.

Motivo de consulta - El autor deberá indicar la razón de la consulta que originó el caso clínico.

Anamnesis remota - Se deberá incluir, en forma objetiva, toda información relevante que otorgue al lector una amplia visión del estado actual del paciente. Se debe reportar toda enfermedad crónica, tratamientos o cirugías; estado inmunitario, número de pariciones y hábitat a los que el paciente ha sido sometido.

Anamnesis actual – Se debe declarar toda información reciente, que se relacione directa o indirectamente con el estado actual del paciente y que posea relación con el caso desarrollado.

Examen clínico – El autor deberá reportar todos los hallazgos clínicos de la evaluación del paciente.

Prediagnósticos – Se debe elaborar un claro listado de las patologías que se consideran como causa del estado actual del paciente, realizando una breve justificación para cada uno de ellos.

Exámenes solicitados – Los exámenes de laboratorio solicitados deberán ser expuestos, junto con los resultados obtenidos, en formato de tabla. Los valores de referencia o normalidad deberán ser incluidos. Se deberá hacer referencia entre paréntesis al responsable de emitir dicho informe, utilizando letra Arial número 8, siguiendo el formato del siguiente ejemplo:

1. PERFIL BIOQUÍMICO.

2. Gastrografía.

- Dilatación gástrica severa.
- Píloro estenosis.
- Contraste duodenal y yeyunal normal.

(Dra. MV. Lina Sanz.. Radiólogo. Hospital Veterinario de Santiago)

3. Estudio histopatológico.

- Adenocarcinoma mamario mixto. Índice mitótico moderado. Diferenciación moderada. Bordes de la muestra estrechos, pero libres.

(Dr. MV. Carlos González. Patólogo. Laboratorio Citovet)

Tratamiento - Deberán exponerse, de manera clara y secuencial, las terapias médicas y quirúrgicas que se implementaron en el paciente.

Discusión - Corresponde al análisis comparativo del caso, el que debe realizarse en forma clara y consciente de los alcances y conclusiones. Evite repetir la información entregada antes. El orden debe ser lógico, según la importancia de los resultados y su relevancia clínica, haciendo referencia a la congruencia o discrepancias con otros estudios. Recomendamos terminar este ítem con una frase concluyente que refleje el espíritu de los resultados.

Referencias bibliográficas - Las referencias deberán ser identificadas en el texto, en tablas y leyendas utilizando números arábigos, los que se relacionen con un listado final de autores. Evite adjuntar notas al final de cada párrafo identificando los apellidos de los autores. El listado de referencias bibliográficas deberá hacerse según los ejemplos entregados para “Trabajos de Investigación.”

REVISTA HOSPITALES VETERINARIOS-Digital

Al comenzar una nueva etapa, nuestra revista **Hospitales Veterinarios**, que cumple siete años de publicación, se editara en formato PDF - Digital.

Usted puede suscribirse sin costo alguno al siguiente correo:

director@rhv.cl



Revista
Hospitales
Veterinarios



Agradecemos a nuestros auspiciadores por la confianza en este nuevo proyecto, y les deseamos a todos un próspero año 2016.