

REVISTA

HOSPITALES VETERINARIOS

VERSIÓN DIGITAL



REVISTA DE MEDICINA Y CIRUGÍA
PARA ANIMALES MENORES Y EXÓTICOS
VOLUMEN 9 - Nº2 - SEPTIEMBRE - 2017

SERVICIO DE SCANNER HVS

Equipo de alta tecnología que permite obtener imágenes de alta resolución,
mejorando los diagnósticos y tiempos de respuesta a cada enfermedad.

RESERVA TU HORA AL TELÉFONO : 22 5440996

DESCARGA LA ORDEN EN: www.hvs.cl



COMITÉ EDITORIAL

DIRECTOR

Ramón Faúndez Vergara
director@rhv.cl

COMITÉ EDITORIAL

Lina Sanz Aguirre.
Ramón Faúndez Vergara
editorial@rhv.cl
Santiago - Chile.

Editores asociados

Rodrigo H. Tardón Brito.
rtardon@udec.cl
Concepción - Chile.

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

Consultores

(Editorial Board)

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

Volumen 9 - Número 2
Septiembre - 2017

CONTENIDO

06 Caso clínico: Hepatopatía inducida por Amiodarona en dos perros.

Constanza Heller.
Rodrigo Frávega.

10 Caso clínico: Obstrucción biliar extrahepática secundaria a cuerpo extraño duodenal en un perro.

Constanza Heller.
Rodrigo Frávega.

15 Revisión: Biomarcadores precoces de lesión renal aguda en Medicina Veterinaria.

Juan Pablo Rey A.
Esteban Caparrós S.

24 Revisión: Inmunocompetencia del huésped en la sarna sarcóptica canina.

Verónica Balazs.

36 Instrucciones para los autores.

Edición y Producción General
Revista Digital
MULTIMAGEN EDITORA
multimagen.editora@gmail.com
Santiago - Chile.



JORNADA INTEGRAL DE REPRODUCCIÓN Y CRIANZA CANINA PARA CIENCIAS VETERINARIAS

23 Y 24

DE NOVIEMBRE DE 2017

UNIVERSIDAD DE LAS AMERICAS
CAMPUS LOS CASTAÑOS
VIÑA DEL MAR

EXPOSITORES

Dr. Danilo Fila Varela

Doctor en Medicina y Tecnología Veterinaria (UdelaR)
Master (c) en Reproducción Animal
Universidad de la República - Uruguay

Dr. Fernan Saravia Ramos

Médico Veterinario (UDEG)
Master of Science - Philosophical Doctor
Universidad de Concepción - Chile

Dr. Gonzalo Chávez Contreras

Médico Veterinario (UST)
Magíster en Ciencias Veterinarias - Máster en Etología Clínica
Universidad Santo Tomás - Chile

Dr. Claudio Salvo Briceño

Médico Veterinario (UNICYT)
Magister (c) en Ciencias Veterinarias
Clínica Veterinaria Breeder Vet - Chile

Dr. Francisco Arias Ruiz

Médico Veterinario (UDLA)
Universidad de las Américas - Chile

Dr. Alfonso Sánchez Riquelme

Médico Veterinario (UCH)
Magister en Ciencias, Mención Reproducción Animal
Universidad de las Américas - Chile

Descripción del Curso

Curso teórico, científico-técnico, intensivo de 15 hr. pedagógicas orientado a Licenciados en Ciencias Veterinarias, Licenciados en Medicina Veterinaria, Médicos Veterinarios Zootecnistas y Médicos Veterinarios con intereses en las especialidades de Ginecología, Obstetrica, Andrología y Cinofilia.

Valor de Inscripción

\$ 60.000 * Antes del 30 de septiembre de 2017
\$ 70.000 * Posterior al 30 de septiembre de 2017
U\$ 100 Extranjeros

El valor de inscripción incluye almuerzo de ambos días de Jornada.

* 20% descuento: Colegiados COLMEVET con cuotas al día y Egresados UDLA.

Organiza

Teriogenología Chile

Dr. Alfonso Sánchez R.
Cel.: 9-9089834
profesanchez@gmail.com
teriogenologiachile@vtr.net

Patrocinan

Universidad de las Américas (UDLA)
Colegio Médico Veterinario de Chile A.G.

Auspician

PURINA PROPLAN
DRAG PHARMA
MEDICATEC CHILE
BAYER
SINAMED



PROGRAMA DE RESIDENCIA EN MEDICINA INTERNA 2018 - 2019

OBJETIVO.

Capacitar a Médicos Veterinarios y egresados de la carrera en manejos y procedimientos propios de la medicina diagnóstica y terapéutica de pequeños animales.

PRINCIPIOS.

El programa de residencia dista de ser una certificación avalada por alguna institución de educación. Corresponde a una oportunidad para adquirir la práctica clínica necesaria para todos los quehaceres del médico veterinario dentro de una clínica u hospital.

PROGRAMA.

El programa de residencia de HVS consiste en una práctica continua de 24 meses, dividida en dos ciclos complementarios.

El primer ciclo, correspondiente a los primeros 12 meses, se orienta exclusivamente a generar las competencias necesarias en procedimientos diagnósticos y terapéuticos, para que el residente aplique y desarrolle los conocimientos adquiridos en su instrucción de pregrado. Así mismo, el residente de primer año desarrollará competencias en atención al cliente, expresión oral, abordaje médico, obtención e interpretación de exámenes, manejo de pacientes en hospital y nociones básicas de administración.

El residente de primer año deberá, durante todo el primer período, cumplir con al menos 16 turnos mensuales, los que serán tutorados por uno de los médicos del hospital. Paralelamente, los residentes recibirán clases teóricas una vez a la semana, debiendo cumplir con el programa de Diplomado en Medicina de Pequeños Animales. Una vez por semestre, el residente deberá desarrollar un caso clínico en profundidad, el que será expuesto y discutido frente a un panel de médicos de HVS, sin desmedro de exposiciones y/o trabajos adicionales solicitados por cualquier médico perteneciente al equipo de HVS.

Para estimular la formación científica, los residentes deberán generar publicaciones en revistas y/o congresos, nacionales y/o extranjeros, al menos cada seis meses, siempre bajo la guía del equipo médico.

El paso del residente desde el primer al segundo período dependerá del desempeño diario durante todo el período anterior, de las evaluaciones obtenidas en el programa de Diplomado y las notas en los casos clínicos. El Hospital Veterinario de Santiago se reserva el derecho de admitir, promover y renovar el convenio con sus residentes.

El segundo ciclo de esta residencia está orientado a profundizar, durante 12 meses, en materias específicas y de interés para el alumno, como: Cardiología, Medicina Felina, Anestesiología, Cirugía, Imagenología y en cualquier especialidad desarrollada en HVS. El residente deberá organizar su pasantía en cualquiera de las disciplinas antes mencionadas, apegándose a un especialista de HVS, el que lo evaluará al final del período.

FIGURA DE RESIDENTE.

En el Hospital Veterinario de Santiago, el residente de Primer año será el compañero del médico de turno, complementará las tareas con el mismo para adquirir competencias en todos los roles que este médico cumple en una institución de las características de HVS. En el segundo período, el residente complementará su desarrollo con el ejercicio profesional y la profundización en temas específicos.

En términos de responsabilidad, el residente de primer año no se encuentra autorizado por HVS para la atención a público, pues este período corresponde a una etapa de instrucción básica. En el segundo período de la residencia, HVS se reserva el derecho de facultar la participación de estos Médicos Veterinarios para realizar atenciones, procedimientos y cirugías, siempre bajo la supervisión de un Médico Veterinario Tutor.

GARANTÍAS.

Los residentes del Hospital Veterinario de Santiago cuentan con el respaldo y la infraestructura de una gran institución, entre las que se cuentan:

- Casilleros
- Sala de Residencia
- Comedor
- Acceso a revistas científicas
- Seguro de accidentes
- Sala de capacitación
- Estacionamiento techado
- Acceso libre a charlas de capacitación
- Acceso libre a señal de internet
- Valores preferenciales en las actividades de extensión de HVS
- Valores preferenciales en exámenes de laboratorio
- La posibilidad de generar ingresos, a partir del segundo año de residencia

EQUIPO MÉDICO DE RESIDENCIA.

- Dr. Sebastián Bustamante
- Dra. Verónica Balazs
- Dra. Daniela Caroca
- Dr. César Carreño
- Dr. Ramón Faúndez
- Dr. Rodrigo Frávega
- Dr. Joaquín Illanes
- Dr. Paulo Mallea
- Dr. Nelson Pérez
- Dra. Danisa Royo
- Dra. Lina Sanz
- Dr. Néstor Suárez

FECHAS DE POSTULACIÓN.

Del 01 de Diciembre al 15 de Marzo

INICIO DE ACTIVIDADES.

Abril de cada año

REQUISITOS DE POSTULACIÓN.

1. Copia de Certificado de egreso o título de la carrera de Medicina Veterinaria.
2. Currículum Vitae.
3. Carta de Postulación, en ella se debe desarrollar la justificación de la postulación y las expectativas del postulante.
4. Entrevista Personal.

ARANCEL ANUAL: \$ 2.200.000

Incluye el Diplomado de Medicina el primer año.

Envío de antecedentes a : cursos@hvs.cl

Caso clínico: Hepatopatía inducida por Amiodarona en dos perros.

Case report: Hepatic disease by Amiodarone in two dogs.

Constanza Heller ¹ MV, Rodrigo Frávega ² MV.

Recibido: 15 Abril 2017
Aprobado: 28 Mayo 2017

Resumen

La Amiodarona es un fármaco antiarrítmico clase III, ampliamente utilizado en varios tipos de taquiarritmias tanto ventriculares como supraventriculares. La hepatopatía es uno de los efectos adversos más frecuentes del uso de amiodarona en las personas. Se describen dos perros que desarrollaron hepatopatía asociada a la administración de amiodarona; uno de ellos también desarrolló neutropenia. Ambos tenían signos de anorexia y decaimiento. Tanto los signos clínicos como las alteraciones bioquímicas se desarrollaron entre los seis y ocho meses de iniciado el tratamiento con amiodarona. Los signos clínicos resolvieron a los pocos días de suspendido el fármaco. Sin embargo, las anomalías bioquímicas y la neutropenia resolvieron a los dos meses. El retraso entre el inicio de la enfermedad hepática y los signos clínicos evidentes, sugieren la importancia de realizar mediciones de enzimas hepáticas seriadas.

Palabras clave: Arritmias, Amiodarona, Hepatopatía, Neutropenia, Suspensión, Resolución.

Abstract

Amiodarone is a class III antiarrhythmic drug widely used in several types of both ventricular and supraventricular tachyarrhythmias. Liver disease is one of the most common adverse effects of amiodarone use in people. We describe two dogs that developed hepatopathy associated with amiodarone administration; one of them also developed neutropenia. Both had signs of anorexia and lethargy. Both clinical signs and biochemical alterations developed between six and eight months after amiodarone treatment was started. Clinical signs resolved within a few days of discontinuing drug, however biochemical abnormalities and neutropenia resolved at two months. The delay between onset of liver disease and the overt clinical signs suggest the importance of performing serial liver enzyme measurements.

Key words: Arrhythmias, Amiodarone, Hepatopathy, Neutropenia, Suspension, Resolution.

Introducción

La Amiodarona es un anti arrítmico clase III, ampliamente usado en varios tipos de taquiarritmias tanto ventriculares con supraventriculares.^{1,2} Posee una vida media prolongada de aproximadamente tres días en el perro.³ Es un fármaco lipofílico y tiende a acumularse en órganos con alto contenido lipídico como hígado y pulmón, lo cual podría explicar los eventos adversos a ese nivel. Adicionalmente, esta prolongada vida media y su conducta lipofílica, suman para su lenta eliminación una vez que la droga es discontinuada después de usarla por un periodo largo.³ Por otro lado, posee una estructura similar a la tiroxina.⁴ Varios efectos adversos son atribuibles a su efecto en el metabolismo lipídico y su interferencia con la dinámica fisiológica de la glándula tiroides.^{2,3}

La hepatopatía es uno de los efectos adversos más frecuentes del uso de amiodarona en las personas. Se han reportado aumentos asintomáticos de las transaminasas, que se resuelven después de la suspensión del fármaco en el 10-55% de las personas que recibieron amiodarona.^{1,5, 6} Con la excepción de una disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, no se han reportado, a la fecha, factores de riesgo para la aparición de este trastorno.⁵ Puede ocurrir hepatomegalia asociada a lipidosis, insuficiencia hepática y casos letales con el uso prolongado de éste medicamento.⁶ Este daño hepático puede progresar a pesar de suspender la droga; probablemente debido a la lenta eliminación de esta.^{3, 4, 6}

La amiodarona induce acumulación de fosfolípidos al inhibir la fosfolipasa lisosomal A1.

También bloquea la beta-oxidación y la fosforilación oxidativa mitocondrial. Los efectos acumulativos de estos eventos encaminan a un daño oxidativo celular crónico e inflamación. Estudios actuales han propuesto también un mecanismo inmunológico, debido a la presencia de anticuerpos dirigidos a amiodarona en algunas personas.⁷ A la fecha, son pocos los artículos publicados sobre la toxicidad hepática asociada a este antiarrítmico en perros. Sin embargo, algunos autores comentan una incidencia de hepatitis clínica en hasta el 45% de los perros tratados por arritmias refractarias, 16 semanas después de iniciar la terapia de mantención.^{8,9,10}

Este reporte describe dos casos de hepatitis inducida por uso prolongado de Amiodarona.

Caso 1

Un canino de 11 años de raza Gran Danés fue diagnosticado con Fibrilación atrial idiopática (Frecuencias cardíacas de 200 lpm en promedio), durante una hospitalización asociada a dilatación vólculo gástrica. Se revirtió a ritmo sinusal luego de un bolo de amiodarona de 5 mg/kg (0,5% en 30 minutos) y luego se mantuvo un adecuado control de la frecuencia con amiodarona oral 5 mg/kg cada 12 horas. Con este esquema se dió de alta, luego de una evaluación cardiológica que no reveló trastornos cardio-estructurales. En la evaluación de los 15 y 30 días, se documentó fibrilación atrial, pero con frecuencias cardíacas apropiadas (100-120 en promedio). El hemograma y perfil bioquímico control revelaron un aumento de fosfatasa alcalina (FA) 450 U/l (Rango 90-200 U/l) y alanino amino transferasa (ALT) 70 U/l (Rango 22-35 U/l). Se decidió mantener Amiodarona, se agregó Clopidogrel 5 mg/kg día y se recomendó hacer seguimiento de transaminasas mensualmente. El paciente fue controlado recién seis meses después, producto de decaimiento e inapetencia. El examen físico reveló ictericia y en la historia se destacó orina muy anaranjada y vómitos durante los últimos días. El propietario respetó la prescripción y comentó que había estado bastante bien hasta la fecha. El ECG reveló un ritmo sinusal, por lo tanto se suspendió el clopidogrel. Se hospitalizó para exámenes y tratamiento de soporte con fluidos y antieméticos. La analítica sanguínea reveló aumento severo de transaminasas; ALT 1100 U/l (Rango 22-35 U/l), Aspartato aminotransferasa (AST) 558 U/l (Rango 10-70 U/l), FA 2120 U/l (Rango 90-200 U/l), bilirrubina 3,4 mg/dl (Rango < 0,45 mg/dl) y Neutropenia moderada, 2186 cel/μl (Rango 4100-900 cel/μl). Por los hallazgos, fue referido al servicio de Gastroenterología. En la ecografía abdominal se descartaron lesiones hepáticas focales y trastornos de vía biliar. Se decidió suspender la Amiodarona, debido a la sospecha de toxicidad.

Hubo una mejora clínica progresiva durante los próximos cinco días (apetito selectivo y sin vómitos) y fue dado de alta con Mirtazapina a dosis de 3,75 mg al día y Ácido ursodeoxicólico 15 mg/kg día. Dos meses después, el hemograma y perfil bioquímico se normalizan y el paciente se encontraba en buenas condiciones.

Caso 2

Un canino hembra de raza Boxer de nueve años de edad, fue derivado al servicio de Gastroenterología del Hospital veterinario de Santiago debido a un cuadro digestivo agudo, con compromiso de estado general; asociado a aumento considerable de transaminasas con hiperbilirrubinemia (ALT 999,9 U/l; Rango 22-35 U/l, AST 188 U/l; Rango 10-70 U/l, FA 3452 U/l; Rango 90-200 U/l, GGT 35,7 U/l; rango 2-10 U/l, bilirrubina 9,84 mg/dl; Rango < 0,45 mg/dl). Se decidió realizar una ecografía abdominal y urianalisis con cultivo, para la evaluación de comorbilidades. Además, se solicitaron pruebas de coagulación donde el tiempo de protrombina y tromboplastina parcial activado fueron normales. La ecografía reveló cambios hepáticos difusos, caracterizados por atenuación de ecogenicidad global y presencia de bandas reticulares ecogénicas, sin lesiones focales ni biliares. En la orina se detectó cistitis por E. Coli pansensible.

En la historia destacó hiporexia de más de 10 días con pérdida de peso, consumo de Amiodarona a dosis de 10 mg/kg día, hace ocho meses debido a taquicardia ventricular idiopática asociada a síncope. Las evaluaciones electrocardiográficas controles habían revelado una adecuada respuesta, manteniendo complejos ventriculares esporádicos. Durante la hospitalización, se decidió cambiar la Amiodarona por Sotalol a dosis de 2 mg/kg cada 12 horas y se mantuvo con fluidos isotónicos, famotidina 1 mg/kg día, ondansetrón 0,5 mg/kg cada 12 horas, enrofloxacin 5 mg/kg día y nutrición enteral por sonda nasogástrica, con solución hipercalórica balanceada (1Kcal/ml). La evaluación cardiológica realizada al segundo día de hospitalización, reveló complejos ventriculares prematuros polimórficos frecuentes, sin trastornos hemodinámicos relevantes. Al quinto día de hospitalización, la paciente fue dada de alta con tubo de alimentación esofágico, ácido ursodeoxicólico 15 mg por día, silimarina a dosis de 200 mg día, metoclopramida 0.5 mg/kg cada ocho horas y sotalol 2 mg/kg cada 12 horas. La paciente mostró una buena evolución en casa a las tres semanas del alta. Al mes después, el propietario manifestó que ya no nota ictericia y su apetito era normal. A los dos meses del alta, la paciente falleció repentinamente.

¹ Servicio Medicina, Hospital Veterinario de Santiago.

² Servicio de Gastroenterología, Hospital Veterinario de Santiago.

Discusión

La amiodarona es un agente antiarrítmico único y de amplio espectro, con actividad predominantemente Clase III, pero también tiene una potente actividad Clase I y actividad auxiliar Clase II y Clase IV.^{11, 12} Se cree que su eficacia en la supresión de arritmias en los seres humanos excede la de otros antiarrítmicos.¹² Es eficaz para el manejo de una variedad de arritmias cardíacas, particularmente para aquellos refractarios a la terapia con otros agentes. Sin embargo, la administración de amiodarona da lugar a una frecuencia relativamente alta de efectos adversos no cardiovasculares.⁵ La terapia crónica en pacientes humanos se asocia con numerosos efectos adversos que incluyen coloración cutánea azulada, microdepósitos de lípidos corneales, anomalías en el funcionamiento tiroideo, discrasia sanguínea, enfermedad hepática, neumonitis y fibrosis pulmonar.⁹ En medicina humana, se han identificado factores de riesgo que pueden ayudar a predecir el desarrollo de algunos efectos adversos no cardiovasculares específicos. La edad inferior a 60 años puede ser un factor de riesgo para los efectos secundarios dermatológicos y la disminución severa de la fracción de eyección ventricular izquierda puede ser un factor de riesgo para las elevaciones en las pruebas de función del hígado y la toxicidad hepática.⁵ Esto, bajo el supuesto de hipoperfusión y congestión hepática, lo cual no se sospecha en este estudio debido a que en ambos casos los parámetros de perfusión sistémica se encontraban dentro rango y no se encontraron hallazgos relevantes en los exámenes de sangre, ni imágenes que sugirieran disfunción de otros órganos.

La farmacocinética de la amiodarona difiere de la mayoría de los otros fármacos cardíacos.¹¹ El inicio de la acción después de la administración oral en seres humanos es lento y se recomienda un esquema de dosis de carga para que las concentraciones terapéuticas se alcancen en menos de tres semanas para luego continuar con dosis de mantención. En un estudio anterior, se observó toxicidad en tres perros durante el periodo de dosis de carga (400 mg totales cada 12 horas por una semana). Además determinó que, aunque se trataron pocos perros, una dosis de mantenimiento de 200 mg totales cada 24 horas fue, generalmente, bien tolerada (80%) en comparación a 400 mg totales cada 24 horas, la cual se asoció consistentemente con toxicidad.¹¹

En el presente estudio, no se logró realizar un esquema adecuado de carga, debido a la ausencia de controles en el perro 1 y a la prescripción previa realizada en otro centro veterinario en el perro 2. Pero, considerando lo mencionado anteriormente,

los niveles de la enzimas hepática deberían medirse antes de iniciar la terapia con amiodarona, después de cinco días si se utiliza un esquema de dosis de carga y, al menos una vez al mes durante el tratamiento de mantenimiento, incluso en ausencia de signos clínicos de toxicidad.

No se ha demostrado claramente una correlación entre los efectos antiarrítmicos y las concentraciones séricas del fármaco, pero existe una relación directa entre la concentración sérica y la dosis oral. Las concentraciones miocárdicas se correlacionan mal con las concentraciones séricas y las primeras son más importantes para los efectos antiarrítmicos.¹² A pesar de lo anterior, las concentraciones séricas terapéuticas humanas se consideran entre 1-2.5 ug/mL, también se consideran aplicables en el perro, ya que con estas concentraciones han ocurrido los efectos electrofisiológicos en caninos.⁹ Una concentración mayor a 2.5 ug/mL está asociado con una mayor incidencia de efectos adversos, por lo que se infiere que muchas de las reacciones adversas a la amiodarona están relacionadas con la dosis. Sin embargo, dosis bajas de amiodarona también se han asociado con toxicidad en seres y en perros.^{10,13}

También se ha descrito toxicidad en perros con concentraciones de amiodarona plasmática de 1.5 ug/mL.⁷

En este reporte, el perro 1 recibió 250mg totales cada 12 horas y el perro 2 recibió 300 mg totales cada 24 horas durante ocho y seis meses, respectivamente, antes de presentar signos. Lamentablemente, no hay registros de mediciones de concentraciones de amiodarona plasmática, debido a la ausencia de laboratorios veterinarios que lo realicen, por lo que no se pudo determinar la relación entre dosis oral y concentración plasmática. Esto, hubiese sido ideal para poder confirmar lo mencionado previamente. En un estudio⁷, dos perros recibieron una dosis similar a la recibida por nuestro segundo caso: uno comenzó con signos de toxicidad a los 1.2 meses y el otro a los ocho meses. Nuestro caso comenzó con signos a los seis meses. Y nuestro perro 1, a pesar de recibir un poco menos del doble de la dosis del perro 2, comenzó con signos a los ocho meses. Por lo que, al parecer, no habría relación entre la dosis y el inicio de los signos clínicos. Es decir, no se identificaron como factores de riesgo para desarrollar hepatotoxicidad, la duración del tratamiento o las dosis de amiodarona en estos perros.

La hepatopatía desarrollada en estos dos perros se asemeja a la hepatopatía inducida por amiodarona descrita en personas, aunque la

hiperbilirrubinemia parece ser rara en ellas⁵ y ambos perros la presentaron. En este estudio, la incidencia de toxicidad por amiodarona fue de un 100%, el doble a lo descrito en veterinaria y en humanos.^{7,10}

Sin embargo, este valor está sobrestimado debido al escaso número de pacientes. Ambos perros presentaron signos evidentes de toxicidad, como vómitos y anorexia, los cuales resolvieron a los pocos días de la suspensión del fármaco. Un perro (perro 1) presentó neutropenia, la cual, junto con los valores de transaminasas y bilirrubina, volvió a la normalidad a los dos meses de suspendida la terapia.

A pesar de la existencia de numerosos fármacos potencialmente hepatotóxicos, nuestros pacientes sólo recibieron amiodarona. El resto de los medicamentos recibidos no están asociados a interferencia o interacción con la amiodarona, dejando en evidencia su hepatotoxicidad.^{2, 14}

En resumen, los autores recomiendan la evaluación previa al uso de amiodarona, incluyendo hemograma y perfil bioquímico, para identificar anomalías preexistentes. Debido a que la hepatopatía y el deterioro de la función hepática pueden desarrollarse antes que los signos clínicos, recomendamos análisis sanguíneos seriados durante el uso de amiodarona. El aumento sustancial en la ALT sérica es una indicación para la reducción de la dosis o la interrupción del fármaco.¹⁴

Referencias

- Marcus F, Opie L. Antiarrhythmic agents. In: Opie L. Drug for the heart, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders; 1995: 207-247.
- Plumb DC. Amiodarone. In: Plumb DC. Plumb's Veterinary Drugs Handbook, 6th ed. Ames: Blackwell Publishing; 2008: 40-42.
- Brien JF, Jimmo S, Brennan FJ, Armstrong PW, Abdollah H. Disposition of amiodarone and its proximate metabolite, desethylamiodarone, in the dog for oral administration of single-dose and short-term drug regimens. Drug Metab Dispos; 1990, 18: 846-851.
- Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. Ann Intern Med; 1997, 126: 63-73.
- Tisdale JE, Follin SL, Ordelova A, Webb CR. Risk factors for the development of specific noncardiovascular adverse effects associated with amiodarone. J Clin Pharmacol; 1995, 35:351-356.

- Snir Y, Pick N, Riesenber K, et Yanai-Inbar I, Zirk H, Schlaeffer F. Fatal hepatic failure due to prolonged amiodarone treatment. J Clin Gastroenterol; 1995, 20: 265-266.
- Jacobs G, Calvert C, Kraus M. Hepatopathy in 4 dogs treated with amiodarone. J Vet Intern Med; 2000, 14: 96-99.
- Trepanie L. Drug-Associated Liver Disease. In: Bonagura JD, Twedt DC. Kirk's Current Veterinary Therapy XV. Elsevier Saunders: St Louis, USA; 2014: 575-579.
- Ware WA. Anormalidades del Ritmo Cardíaco y Farmacoterapia Antiarrítmica. En: Nelson RW, Couto CG. Medicina Interna de Animales Pequeños, 3era ed. Buenos Aires, Inter-Médica; 2005: 75-100.
- Kraus MS, Thomason JD, Fallaw TL, Calvert CA. Toxicity in Doberman Pinchers with Ventricular Arrhythmias Treated with Amiodarone (1996-2005). J Vet Intern Med; 2009, 23: 1-6.
- Podrid PJ. Amiodarone. Ann Intern Med; 1995, 122:689-694.
- Candinas R, Frielingsdorf J, Ha HR, Carrel T, Turina M, Follath F. Myocardial amiodarone concentrations after short- and long-term treatment in patients with end-stage heart failure. Eur J Clin Pharmacol; 1998, 53:331-336.
- Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S. Adverse effects of low dose amiodarone: A meta-analysis. J Am Coll Cardiol; 1997, 30:791-798.
- Trepanie L. Toxic Hepatic Diseases. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Coté E. Textbook of Veterinary Internal Medicine, 8th ed. Elsevier. St. Louis, Missouri, USA; 2017: 4052-4064.

Caso clínico: Obstrucción biliar extrahepática secundaria a cuerpo extraño duodenal en un perro.

Case report: Extrahepatic biliary obstruction secondary to duodenal foreign body in a dog.

Constanza Heller ¹ MV, Rodrigo Frávega ² MV.

Recibido: 25 Noviembre 2016
Aprobado: 25 Marzo 2017

Resumen:

Se describe el caso de un paciente canino, macho, Bulldog de tres años de edad derivado por vómitos e ictericia desde hace cuatro días y anorexia durante los últimos tres. Tras los hallazgos encontrados al examen físico, al perfil bioquímico y la presencia de un posible cuerpo extraño intestinal a la ecografía abdominal, se decide realizar una laparotomía exploratoria del paciente previamente estabilizado. Durante el procedimiento, se observa a nivel de la papila duodenal mayor, una mezcla de material extraño que luego de ser retirado, permite el flujo biliar hacia el lumen intestinal. Luego de la cirugía, el paciente recupera apetito, se logra el control de los síntomas con normalización de parámetros fisiológicos y analítica sanguínea, los cuales se mantienen hasta el último control. La evolución favorable post cirugía permite concluir que el cuadro presentado por el paciente se debió a una colestasis obstructiva secundaria a un cuerpo extraño intestinal.

Palabras claves: Ictericia, obstrucción biliar.

Abstract:

We describe the case of a three-year-old canine male patient, Bulldog, derived from vomiting and jaundice for four days and anorexia during the last three. After findings of physical exam, the biochemical profile and the presence of a possible intestinal foreign body to the abdominal ultrasound, it was decided to perform an exploratory laparotomy of the previously stabilized patient. During the procedure, it's observed at the level of the major duodenal papilla, a mixture of foreign material that after being removed, allows the biliary flow towards the intestinal lumen. After surgery, the patient recovers appetite, control of symptoms is achieved with normalization of physiological parameters and blood analytical, which are maintained until the last control. The favorable post-surgery evolution allows us to conclude that the patient's condition was due to obstructive cholestasis secondary to an intestinal foreign body.

Keyword: Ictericia, biliary obstruction.

Introducción

La obstrucción biliar extrahepática (OBEH) es un trastorno que se ve con relativamente poca frecuencia en perros. ¹ Los principales mecanismos fisiopatológicos en perros y gatos son obstrucción, inflamación y exudación. Las consecuencias clínicas son ictericia, dolor abdominal y vómitos. ^{1,2} Una de las complicaciones agudas más graves asociada a este fenómeno es la ruptura con posterior filtración y biliperitoneo. ³ Esto último es asociado a peritonitis grave y posibles complicaciones sépticas con altas tasas de morbilidad y mortalidad. ⁴ Otra complicación potencial es el desarrollo de coagulopatía asociada principalmente a la mala absorción de grasas y vitamina K a nivel intestinal, pero un trabajo reciente ⁵ falló en demostrar éste trastorno por medio de la

evaluación tromboelastográfica.

En perros las principales causas de OBEH son pancreatitis aguda, mucocoele biliar y neoplasias. ² Los cálculos biliares pueden causar enfermedad biliar inflamatoria u obstructiva pero la mayoría de los pacientes son asintomáticos y el diagnóstico es incidental. ³ Tumores en la vía biliar son muy raros y su causa es desconocida. Algunos parásitos tipo Tremátodo como *Platynosomum fastosum* han sido relacionados anecdóticamente con OBEH. ⁶ Otra causa anecdótica reportada por Yoon ⁷ hace dos años en una revista China, fue una OBEH asociada a una hernia diafragmática traumática en un perro de tres años. El presente artículo describe un caso

no habitual de OBEH secundario a impactación por la presencia de un objeto extraño intestinal en un canino joven de raza Bulldog.

Un canino macho, de tres años de edad y 20 kilos de peso de raza Bulldog es derivado al servicio de Gastroenterología del Hospital Veterinario de Santiago debido a vómitos e ictericia de cuatro días de curso. En la historia destaca también anorexia durante los últimos tres días. Antes de ser derivado recibió un curso de 20 mg/kg de Amoxicilina con ácido clavulánico cada 12 horas y Famotidina 1 mg/kg día, por tres días. Al examen físico destaca un abdomen craneal tenso, temperatura rectal de 39,2°C y una ictericia consistente a nivel escleral. Los gases en sangre revelan una leve alcalosis metabólica mixta, hipoclorémica con un componente respiratorio (Ph 7.55; rango 7.35-7.45, Bicarbonato 29 mmol/l; rango 18-26 mmol/l; Exceso de base 8 mmol/l; rango -2-+2 mmol/l, Cloruro 90 mmol/l; rango 109-120 mmol/l y PCO2 25 mmHg; rango 35-45 mmHg), Hipokalemia (Potasio 3,0 mmol/l; rango 4-5 mmol/l) e Hiponatremia (140 mmol/l; rango 145-155 mmol/l). Se decide su hospitalización para reponer fluidos, corregir desbalance metabólico y completar panel de exámenes para diagnóstico. Se estimó un déficit hídrico de 8% el cual fue restituido con Salino normal 0,9% con Cloruro de potasio (10 ml en un Salino de 500 ml) y fue administrado a 260 ml/hr por las siguientes seis horas. La evaluación ecográfica revela un duodeno proximal con presencia de estructura hipoeoica que no se deforma a la compresión (Figura 1), una vesícula con dilatación moderada a severa, un hígado sin cambios patológicos y un aumento de volumen del linfonodo portal. El perfil bioquímico muestra un aumento de bilirrubina total (2,76 mg/dl; rango 0,15-0,45 mg/dl) y un aumento marcado de enzimas hepáticas: Alanino aminotransferasa (ALT) 747 U/l; Rango 22-35 U/l, Aspartato aminotransferasa (AST) 424 U/l; Rango 10-70 U/l, Fosfatasa alcalina (FA) 5884 U/l; Rango 90-200 U/l, de la Gamma Glutamilttransferasa (GGT) 36,8 U/l; rango 2-10 U/l

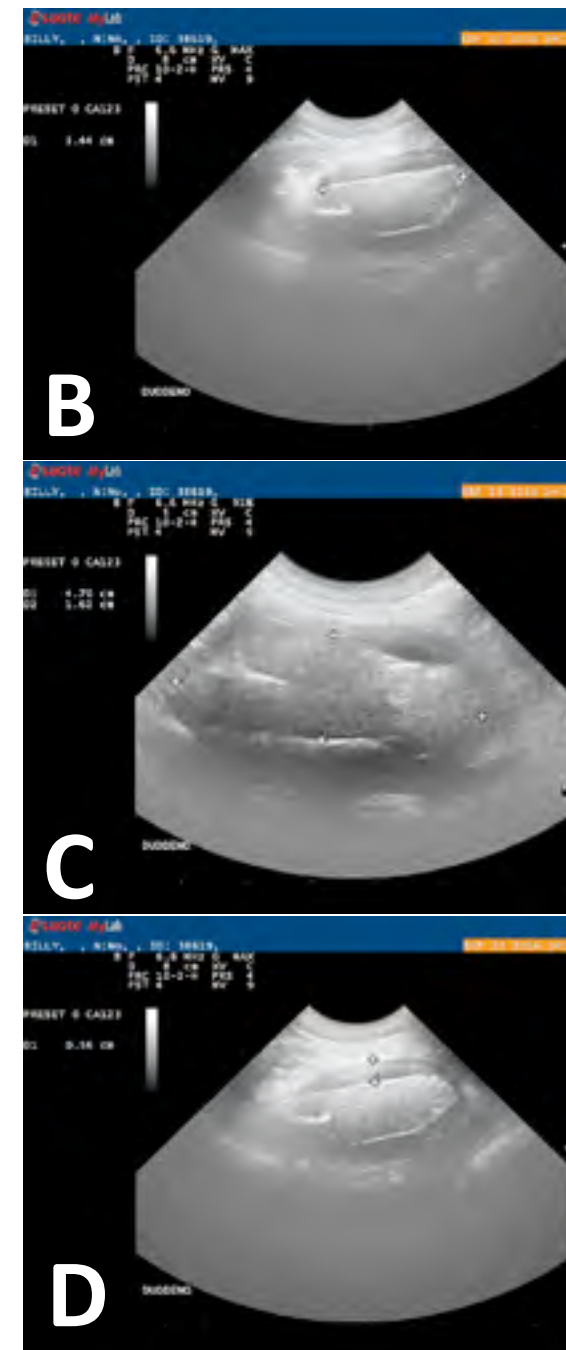
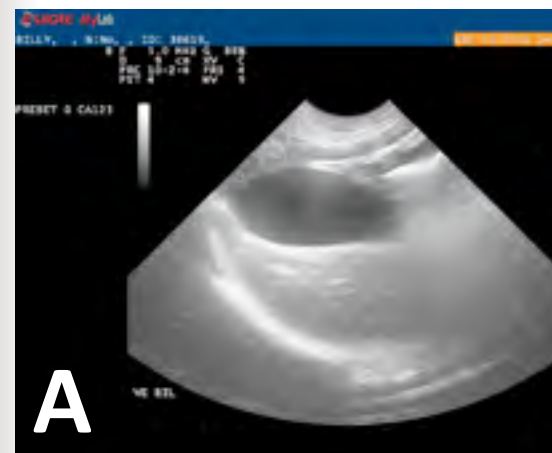


Figura 1. Ecografía abdominal del primer día. A, Vesícula biliar distendida con pared y ecogenidad normal. B, Corte transversal de duodeno proximal dilatado. C, Contenido luminal en duodeno que genera una leve sombra acústica. D, Engrosamiento leve de la pared duodenal.

y una Hipercolesterolemia (260 mg/dl; rango 170-230 mg/dl). El hemograma y el panel de coagulación no revelan anormalidades. Se agrega Enrofloxacin a 10 mg/kg cada 24 horas y Metronidazol a 10 mg/kg cada 12 horas. Una vez restituido el volumen de rehidratación el paciente ingresa a laparotomía.

Se realizó celiotomía por línea media y se siguió con la enterotomía de la porción duodenal distendida, revelando una mezcla de material

¹ Servicio Medicina, Hospital Veterinario de Santiago.

² Servicio de Gastroenterología, Hospital Veterinario de Santiago.

extraño compuesto por abundantes restos de goma y pelos, justo a nivel de la papila duodenal mayor. La vesícula y el colédoco se aprecian con una distensión moderada. Inmediatamente después de retirar el material impactado aparece un flujo biliar hacia el lumen intestinal desde la papila. El resto del árbol biliar, el páncreas y el hígado parecen normales. Se decide el cierre intestinal y abdominal según técnica estándar sin drenaje. No hubo particularidades durante la anestesia y el protocolo consistió en Midazolam 0,2 mg/kg y Metadona 0,2 mg/kg en la premedicación, 4 mg/kg de Propofol para la inducción e intubación y una posterior mantención con Isoflorano y Oxígeno al 100%. A las 12 horas de la cirugía el paciente recupera apetito, no presenta vómitos, se mantiene sin trastornos relevantes en su examen físico y los gases control muestran una normalización en los trastornos ácido-base y electrolíticos (Tabla 1). A las 72 horas del ingreso, el paciente muestra una ecografía abdominal sin alteraciones y los trastornos colestásicos del perfil bioquímico se normalizaron (Tabla 1). El paciente es dado de alta con Ácido ursodeoxicólico 15 mg/kg, Metamizol 25 mg/kg cada 12 horas y Tramadol 3 mg/kg cada ocho horas. A las tres semanas del alta se

extraen los puntos de piel y el paciente se encuentra en excelente estado. A los tres meses del alta, en un control vía E-Mail, se reciben los resultados de un perfil bioquímico realizado en otro centro el cual no mostró anomalías relevantes (Tabla 1).

Discusión

Aquí se describe el primer caso reportado de una OBEH asociada a la impactación duodenal por un objeto extraño. A la fecha las causas más comúnmente registradas en perros son pancreatitis aguda, cáncer y mucocoele biliar.² Las consecuencias fisiopatológicas como biliperitoneo por ruptura de vesícula y colecistitis necrotizante por compresión vascular³ pueden ser muy graves por lo tanto es fundamental un reconocimiento y tratamiento precoz. En este sentido la ecografía jugaría un rol fundamental. Siempre se debe considerar una adecuada evaluación ecográfica del tracto digestivo en pacientes jóvenes con vómito persistente, para un abordaje precoz de una obstrucción digestiva. Esta posee un buen rendimiento diagnóstico en aquello, desplazando fuertemente a los estudios radiográficos simples o con contraste.^{8,9} En este caso, el patrón obstructivo intestinal ayudó al abordaje

precoz de la colestasis extra hepática, sin embargo, la ecografía falló en detectar signos obstructivos consistentes del árbol biliar. En humanos la ecografía convencional no es una herramienta confiable para evaluar la permeabilidad del árbol biliar, siendo vitales la utilización de otras técnicas, como la Tomografía, la colangiografía endoscópica y la ecografía endoscópica.¹⁰ No obstante, trabajos en perros demuestran buen rendimiento a la hora de evaluar la colestásis extra hepática.¹¹⁻¹⁴ Por lo demás, diversos autores recomiendan la ecografía abdominal en todo paciente como parte de la aproximación diagnóstica del paciente con hiperbilirrubinemia no hemolítica.^{1,3,15} La ecografía en este caso se realizó en un paciente con dolor abdominal y sin sedación, lo que puede haber dificultado encontrar el colédoco. En este Hospital es habitual sedar a los pacientes para una adecuada investigación de los trastornos sospechados, sobre todo en pacientes con fisionomías tan robustas. La mayoría de las veces cuando el paciente está con estómago vacío y es posible relajarlo con sedo analgesia o anestesia es posible identificar, medir el colédoco e inclusive seguirlo hasta la papila duodenal en la mayoría de los casos (Comunicación personal). Por otro lado, el haber encontrado un trastorno que ameritó una exploración quirúrgica precoz, hizo innecesario un mayor esfuerzo para demostrar una OBEH. Merece la pena reforzar que en humanos la ecografía posee baja sensibilidad en la detección precoz de la OBHE. Esto, sumado a la alta morbilidad y mortalidad de la cirugía biliar de patologías obstructivas en Veterinaria, debemos considerar nuevas técnicas como la Colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (CPER) para diagnosticar y corregir defectos. La colocación de stent y remoción de material impactado en vía biliar por medio de CPER ya se está considerando en pacientes caninos.¹⁸ El paciente obtuvo buenos resultados ya que el material obstructivo fue removido fácilmente, permitiendo el flujo biliar normal contrarrestando las alteraciones provocadas por la colestasis; hipercolesterolemia, hiperbilirrubinemia y aumento de transaminasas. Es sabido que la OBEH puede mermar la absorción de vitamina K y generar una consecuente coagulopatía por déficit de los factores II, VII, IX y X. Por lo cual algunos autores recomiendan la administración parenteral de Vitamina K. Pero parece haber poca evidencia que lo sustente.²⁰ El panel de coagulación de este paciente estuvo normal y no se suplementó Vitamina K. Por lo demás, algunos trabajos actuales han encontrado más tendencia hacia la hipercoagulabilidad.^{5,21,22} A la fecha no está clara la justificación de suplementar vitamina K al paciente con colestasis. Deberíamos hacerlo si un aumento en el tiempo de Protrombina (TP) lo justifica y mantener esta suplementación si el TP se corrige tras la suplementación.

Otra sospecha, para explicar la ictericia en el contexto del paciente, fue una colestasis intra hepática por la potencial sepsis de una obstrucción digestiva.²³ Siempre se justifica la administración de antibióticos precozmente en el perioperatorio de la cirugía digestiva, más aún en obstrucciones con una potencial hipoperfusión intestinal. Pero el paciente no tenía signos de sepsis y no había un foco considerable como por ejemplo una peritonitis manifiesta. Otra posibilidad era una hepatitis crónica subyacente, pero los trastornos bioquímicos resolvieron progresivamente luego de la cirugía. Para finalizar, la evolución de este paciente confirma la colestasis obstructiva secundaria a cuerpo extraño, la cual deberíamos tener presente como diagnóstico diferencial en todo paciente con íleo obstructivo e hiperbilirrubinémicos.

Referencias

1. Fossum T, Willard M. Extrahepatic biliary disorders. In: Washabau R, Day M, eds. Canine and Feline Gastroenterology. Elsevier. St Louis, USA; 2013: 933-936.
2. Fahie MA, Martin RA. Extrahepatic biliary obstruction: A retrospective study of 45 cases (1983-1993). J Am Anim Hosp Assoc; 1995, 31: 478-482.
3. Center S. Diseases of the Gallbladder and biliary tree. Vet Clin Small Anim; 2009, 39: 543-598.
4. Buanes T, Waage A, Mjaland O, Solheim K. Bile leak after cholecystectomy significance and treatment. Results from the National Norwegian Cholecystectomy Registry. Int Surg; 1996, 81: 276-279.
5. Mayhew PD. Evaluation of coagulation in dogs with partial or complete extrahepatic biliary tract obstruction by means of thromboelastography. J Am Vet Med Assoc ; 2013, 242: 778-785.
6. Haney RD, Christiansen JS, Toll J. Severe Cholestatic Liver Disease Secondary to Liver Fluke (Platynosomum concinnum) Infection in Three Cats. J Am An Hosp Assoc; 2006, 42: 234-237.
7. Yoon Y. Extrahepatic Biliary Obstruction Secondary to Traumatic Diaphragmatic Hernia in Dog. Journal of Veterinary Clinics; 2014, 31(6): 531.
8. Hayes G. Gastrointestinal foreign bodies in dogs and cats: A retrospective study of 208 cases. J Small Anim Pract; 2009, 50: 576-583.
9. Hobday M, Patchinger G, Drobatz K. Linearvs non-linear gastrointestinal foreign bodies in 499 dogs: Clinical presentation, management and

Tabla 1

Parámetro	Admisión	Día 3	Día 72	Referencia
Glucosa (mg/dl)	57	74	110	60-120
Fósforo (mg/dl)	5.2	5.6	5.1	2.9-5.3
Colesterol (mg/dl)	260	190	180	170-230
Calcio total (mg/dl)	10	9.8	10.1	9-11.5
Albumina (g/dl)	4.4	3.7	4.0	2.8-4
Glubolinas (g/dl)	3.0	2.9	3.1	2.7-4.4
NUS (mg/dl)	15.1	11.5	16.1	8-29
Creatinina (mg/dl)	1.2	1.1	0.9	0.4-1.4
Bilirrubina (mg/dl)	2.76	0.27	0.19	0.15-0.45
FA (IU/l)	5884	2782.5	285.4	90-205
GGT (IU/l)	36.8	24	12	2-10
ALT (IU/l)	747.8	135.9	25.2	22-35
AST (IU/l)	424	53	70.2	10-70
Sodio (mmol/l)	140	146	-	145-155
Potasio (mmol/l)	3.0	4.8	-	4-5
Cloruro (mmol/l)	90	110	-	106-120
Calcio ionizado (mmol/l)	1.2	1.2	-	1.2-1.5
PH (-Log ₁₀)	7.55	7.46	-	7.35-7.45
Exceso base (mmol/l)	8	2	-	-2-+2
Bicarbonato (mmol/l)	29	20	-	18-26
PCO2 (mmHg)	25	35	-	35-45

- short term outcome. J Small Anim Pract; 2014, 55 (11): 560-565.
10. De Moura. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus endoscopic ultrasound for tissue diagnosis of malignant biliary stricture: Systematic review and meta-analysis. Endosc Ultrasound; 2016, Artículo en prensa.
 11. Zeman RK, Taylor KJ, Rosenfield AT. Acute experimental biliary obstruction in the dog. Sonographic findings and clinical implications. Am J Roentgenol; 1981, 136: 965-967.
 12. Nyland TG, Gillett NA. Sonographic evaluation of experimental bile duct ligation in the dog. Vet Radiol; 1982, 13: 252-260.
 13. Nyland TG, Hager DA, Herring DS. Sonography of the liver, gallbladder and spleen. Semin Vet Med Surg; 1989, 4: 13-31.
 14. Crews LJ et al. Clinical, ultrasonographic, and laboratory findings associated with gallbladder disease and rupture in dogs: 45 cases (1997-2007) J Am Vet Med Assoc; 2009, 234: 359-366.
 15. Elliott J. Jaundice. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds. Textbook of veterinary internal medicine. 7 th Ed. Elsevier. St Louis, USA; 2010: 962-968.
 16. Mehler S, Mayhew P, Drobatz K. Variables associated with outcome in dogs undergoing extrahepatic biliary surgery: 60 cases (1988-2002). Vet Surg; 2004, 33: 644-649.
 17. Ansellem P, Selm H, MacPhail C. Long-term survival and risk factors associated with biliary surgery in dogs: 34 cases (1994-2004). J Am Vet Med Assoc; 2006, 229: 1451-1457.
 18. Allyson Berent, DVM; Chick Weisse, VMD; Mark Schattner, MD; FALTA CITA
 19. Berent A, Gerdes H, Chapman P, Kochman M et al. Initial experience with endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic retrograde biliary stenting for treatment of extrahepatic bile duct obstruction in dogs. J Am Vet Med Assoc; 2015, 246: 436-446.
 20. Neer TM, Hedlund CS. Vitamin K-dependent coagulopathy in a dog with bile and cystic duct obstructions. J Am Anim Hosp Assoc; 1989, 25: 461-464.
 21. Pihusch R, Rank A, Gohring P, et al. Platelet rather than plasmatic coagulation explains hypercoagulable state in cholestatic liver disease. J Hepatol; 2002, 37: 548-555.
 22. Cakir T, Cingi A, Yegen C. Coagulation dynamics and platelet functions in obstructive jaundiced patients. J Gastroent Hepatol; 2009, 24: 748-751.
 23. Jenniskens M, Langouche I, Vanwijngaerden Y. Cholestatic liver (dys) function during sepsis and other critical illnesses. Intensive Care Med; 2015, 42 (1): 16-27.

Revisión: Biomarcadores precoces de lesión renal aguda en Medicina Veterinaria.

Review: Early biomarkers of acute kidney injury in Veterinary Medicine.

Juan Pablo Rey A¹, Esteban Caparrós S.²

Recibido: 12 de Febrero del 2017.

Aceptado: 20 de Junio del 2017.

Resume

En los últimos seis años, las investigaciones científicas veterinarias no han estado ajenas al desarrollo de un biomarcador renal precoz que aumente la capacidad diagnóstica e iguale la calidad médica humana.

La gran mayoría de los biomarcadores renales que se utilizan en medicina humana se han tratado de extrapolar a Medicina Veterinaria a través de validación de kit diagnósticos, para darles un uso concreto en la práctica clínica e intrahospitalaria. Cada uno de estos biomarcadores presenta características individuales que los definen como un buen elemento diagnóstico; dicha variabilidad, en medicina veterinaria, aumenta aún más por el hecho del mayor número de especies con las que se trabaja. En el presente trabajo realizaremos una revisión actualizada de los biomarcadores que se están utilizando en Medicina Veterinaria.

Palabras Clave: Enfermedad renal, lesión renal aguda, biomarcador, NUS, Creatinina, Cistatina C, DMAS.

Abstract:

In the last six years, the scientific veterinary research hasn't been unaware of the development of an early renal biomarker that increase the diagnostic capability and equals the human medical quality.

The vast majority of renal biomarkers used in human medicine have tried to extrapolate to Veterinary Medicine, through the validation of diagnostic kits, to give them a specific use in the daily clinical practice and inpatient care. Each of these biomarkers present individual properties that define them as a good diagnostic element; that variability in veterinary medicine, increases more, due to the large range of species with which it works. In this article, we are going to make an updated review of the biomarkers that are being used in Veterinary Medicine.

Keywords: Renal disease, acute kidney injury, biomarker, BUN, Creatinine, Cystatin C, SDMA.

Introducción

El sistema urinario posee una relación estrecha con el sistema vascular, principalmente para su funcionamiento. Su labor se completa a través del sistema genitourinario por medio de la micción. Esta compleja red, debido a su relación de dependencia con otros sistemas, genera una mayor susceptibilidad y pequeñas variaciones en el vascular, o en el sistema genitourinario pueden repercutir directamente en el tejido renal con diferentes grados de lesión y de manifestación clínica.

Las alteraciones que pueden llegar a producir una lesión renal aguda (LRA) se deben clasificar debidamente según su origen, con base

en ello se las determina como etiologías de origen prerenal, intrínsecamente renal o postrenales.

Clasificación aparte son los elementos exógenos del cuerpo que se clasifican como factores de origen infeccioso, factores de origen tóxico y factores medicamentosos.

Alteraciones hemodinámicas pueden tener una repercusión directa y complicada sobre el tejido renal, dependiendo de la severidad del cuadro y del tiempo de exposición. Dentro de las etiologías más comunes de LRA prerenal se encuentra la hipovolemia, hipotensión, shock y disminución del aporte sanguíneo. Estas alteraciones, principalmente, producen disminución del flujo sanguíneo glomerular, disminución en la presión

¹ Médico Veterinario. Especialista en Clínica Médica de Pequeños Animales, Universidad de Buenos Aires. Diplomado Medicina Interna, Universidad de Chile. Pasante Servicio Nefrourología Hospital Escuela UBA.

² Médico Veterinario. Especialista en Clínica Médica de Pequeños Animales, Universidad de Buenos Aires. Docente de Planta Hospital Escuela UBA.

de perfusión o excesiva vasoconstricción de la vasculatura renal. Generalmente, no se encuentran asociadas a lesiones estructurales del riñón. Sin embargo, en la medida en que se demore en el diagnóstico y tratamiento, se manifestarán cambios estructurales.

En el caso de que estas alteraciones vasculares se establezcan, ocurre una disminución del filtrado glomerular y un aumento de la concentración de orina, agua y solutos, esto debido a la respuesta simpática, al sistema renina-angiotensina-aldosterona y a la hormona antidiurética.

Debido a la retención de orina, disminución de la producción o no producción de orina, se comienzan a acumular desechos nitrogenados que producen hiperazotemia. Cualquier alteración de origen vascular que sea capaz de generar hipovolemia e hipotensión se considera un agente etiológico prerrenal de LRA. Dentro de estos agentes se consideran: cardiopatías que disminuyan el aporte sanguíneo como la cardiomiopatía dilatada y la cardiopatía hipertrófica. Junto a eso, también otros fenómenos como el tamponamiento cardíaco o incluso arritmias supraventriculares y ventriculares. Por otro lado, una hipovolemia e hipotensión –como las hemorragias–, también variaciones en la presión sanguínea que generen variaciones en la perfusión y filtrado glomerular podrían generar azotemia. Variaciones de presión como hipertensiones sistémicas o hipotensión por pérdida de proteínas plasmáticas, principalmente albumina por procesos infiltrativos intestinales o insuficiencias hepáticas.¹

Las alteraciones donde se ve comprometido el parénquima renal, sin una alteración en la hemodinamia, perfusión y filtrado glomerular, es a lo que se llama alteraciones propias e intrínsecas de riñón. En esta situación clínica no existe un compromiso renal como elemento secundario a una manifestación de desequilibrio vascular, sino que la afección es directamente sobre el tejido renal. Debido a la gran cantidad de estructuras que posee el riñón, es la gran gama de afecciones que puede presentar. Éstas se pueden clasificar según los elementos que se encuentren comprometidos.

Los grandes vasos sanguíneos renales se pueden ver afectados en casos de trombosis o estenosis. En pacientes que estén cursando con congestión intravascular diseminada, se puede generar una trombosis en algún segmento vascular renal con posterior isquemia, que terminará con el compromiso del tejido afectado. Los glomérulos y los pequeños vasos renales se pueden ver afectados principalmente por el síndrome urémico hemolítico y por alteraciones inmunomediadas, como la glomerulonefritis aguda, el lupus eritematoso sistémico y la vasculitis.

Los túbulos se pueden ver afectados

principalmente por pigmenturia y por isquemia de vasos renales. El intersticio renal se puede ver afectado por alteraciones infecciosas (pielonefritis, leptospirosis, hepatitis infecciosa canina, peritonitis infecciosa felina, babesiosis, leishmaniasis), y neoplasias como el linfoma y el carcinoma renal. La exposición a tóxicos endógenos u exógenos aún se encuentra en discusión si se consideran como factores etiológicos propios de lesión renal o se clasifican de manera independiente.¹

Obstrucciones del flujo urinario pueden llevar a generar una alteración renal aguda con hiperazotemia postrenal. Estas obstrucciones disminuyen la tasa de filtrado glomerular (TFG) por una combinación de elementos neurohumorales que aumentan la presión renal. Un aumento de la presión intratubular producida por la obstrucción, desequilibra el balance de la presión hidrostática y oncótica que determinan la TFG, lo que da como resultado una disminución de la misma. La hiperazotemia que se genera por la obstrucción se corrige si se soluciona la obstrucción, pero daños permanentes o transitorios se pueden generar si esta reparación de la obstrucción se retrasa por variados factores.²

Las causas más comunes que se diagnostican en clínica que pueden generar una obstrucción del flujo urinario son las urolitiasis, tapones mucosos, coágulos sanguíneos, neoplasias y estenosis. Rupturas de las vías urinarias también podrían producir una hiperazotemia, pero se corrige si se repara el defecto.

Para que se genere una hiperazotemia aguda tiene que ocurrir una obstrucción bilateral renal, una obstrucción unilateral renal o una obstrucción ureteral.³

2. Lesión Renal Aguda

En medicina humana, se ha descrito que la LRA es más frecuente a nivel intrahospitalario, tiene un carácter secundario y se daría principalmente como consecuencia de afecciones primarias que serían el motivo de la hospitalización.⁴ En medicina veterinaria se genera una mayor complejidad diagnóstica debido a que los signos sistémicos de LRA aparecen, o son evidenciables por los dueños, recién cuando ya existe un compromiso avanzado del parénquima renal.

La LRA tiene una baja prognosis, los porcentajes de mortalidad asociados son entre un 50-60% en animales de compañía. Esta característica se produce, principalmente, por un atraso del diagnóstico debido a tests poco sensibles, signos clínicos sutiles y la rápida progresión, en el caso de exposición a nefrotoxinas como el etilenglicol.⁵

Los biomarcadores más utilizados en medicina veterinaria son la determinación de la

creatinina en suero, el nitrógeno sérico (NUS), urianálisis completo, relación proteína:creatinina urinaria y determinación de presión. Lamentablemente, la creatinina y el NUS tienen desventajas, lo que hace el diagnóstico menos eficiente y métodos poco sensibles. Los niveles de nitrógeno pueden variar por dieta y por aumento del catabolismo protéico.

Los niveles de creatinina aumentan cuando existe un compromiso del 75% de la funcionalidad del riñón, lo que lo hace un biomarcador extremadamente poco sensible. Los niveles de creatinina pueden estar bajos incluso en una patología renal, éstos pueden variar por la masa muscular y la ingesta de proteína dietaria. También se ha comprobado que existe una eliminación extrarenal de la creatinina al degradarse por vía intestinal, esta vía se vería comprometida al momento de la utilización de antibióticos que disminuyan la flora bacteriana, lo que produciría un ascenso de la creatinina.⁶ Debido a estos factores, un valor normal de creatinina no se correlaciona con una funcionalidad renal normal, y un valor alterado

de creatinina no se correlaciona con una función renal alterada.⁷

La Sociedad Internacional de Interés Renal (IRIS) es una entidad que ha investigado en profundidad el diagnóstico precoz y métodos de prevención de las patologías renales en animales de compañía. Dentro de los trabajos que han desarrollado, se encuentra la extrapolación de las clasificaciones de LRA que previamente se desarrollaron para medicina humana. Estos esquemas elaborados para medicina humana son el RIFLE–que es un acrónimo para risk, injury, failure, loss y end stage– y el AKIN, que es un acrónimo para acute kidney injury network.⁴

Esta clasificación es difícilmente aplicable para los animales de compañía debido al bajo monitoreo que hay de las injurias renales,⁸ por lo que el IRIS propuso una clasificación (Fig. 1) de las LRA, que se basa en los niveles séricos de creatinina, producción de orina y una descripción clínica del paciente.

LESIÓN RENAL	CREATININA SANGUÍNEA	DESCRIPCIÓN CLÍNICA
GRADO 1	<1.6 mg/dl	NO AZOTÉMICA a. Lesión documentada: historia clínica, laboratorio o imágenes, oliguria/anuria clínica. b. Aumento progresivo de creatinina no azotemia sobre 0,3 mg/dl dentro de 48 horas. c. Oliguria menor a 1ml/kg/hr o anuria sobre las 6 horas.
GRADO 2	1.7-2.5 mg/dl	LESIÓN LEVE a. Lesión documentada y azotemia estática o progresiva. b. Aumento progresivo azotémico de creatinina sanguínea sobre 0,3 mg/dl dentro de 48 horas. c. Oliguria menor a 1ml/kg/hr o anuria sobre las 6 horas.
GRADO 3	2.6-5.0 mg/dl	
GRADO 4	5.1-10.0 mg/dl	LESIÓN MODERADA A SEVERA a. Lesión renal documentada y aumento en la severidad de la azotemia y falla funcional renal.
GRADO 5	>10.0 mg/dl	

Fig. 1: Clasificación de IRIS de criterios de lesión renal aguda.⁴

A diferencia de la clasificación que hizo el IRIS para la enfermedad renal crónica (ERC), ésta no determina si la enfermedad es estable o se encuentra en un estado de equilibrio, el grado representa el momento en el curso de la enfermedad y predice el cambio mientras la condición empeore, mejore o se genere una transición a la ERC.

3. ¿Cómo defino un biomarcador renal?

Existen algunos criterios que los biomarcadores debieran cumplir para que sean elementos de confianza y precocidad diagnóstica. Dentro de las características que éstos deben tener, se encuentra el que provea información adicional a la que existe en la actualidad en cuanto a LRA, que no sea invasivo, que obtenga resultados rápidos de sensibilidad y especificidad alta, que tenga valores específicos de función normal o anormal del riñón, que pueda distinguir entre lesión intrínsecamente renal y azotemia prerenal, que genere una idea de la etiología de la lesión, que logre diferenciar entre LRA y ERC, que sea específica para la lesión renal que se encuentre concomitante con alteraciones en otros órganos, que indique severidad de la LRA, que dé una idea del tiempo de exposición al factor etiológico y que sirva como monitoreo durante las terapias de recuperación.⁹

4. Cistatina C

La cistatina C (CisC) es una proteína de bajo peso molecular, aproximadamente 13 kilodalton, compuesta por una sola cadena de 120 aminoácidos con dos puentes disulfuro. Es una inhibidora de proteinasa, su rol se encuentra involucrado en el catabolismo proteico intracelular que se produce a un constante ritmo. Fue descrita por primera vez en medicina humana en 1961 en el líquido cerebroespinal y se le denominó proteína Y-traza. Es el producto de un gen de mantenimiento que se localiza en el cromosoma 20, lo cual explicaría su síntesis de forma constante en todas las células nucleadas del organismo y su amplia distribución tisular (plasma, orina, semen, líquido cerebroespinal, lágrimas, saliva).¹⁰

Se ha podido determinar que esta proteína no tiene la característica de generar adhesión a otros elementos en el plasma, lo que genera un filtrado glomerular sin restricciones.¹¹

Luego del filtrado glomerular, esta proteína es reabsorbida a nivel tubular por endocitosis y luego es catabolizada, sin liberación posterior al flujo urinario en el lumen tubular por secreción. Al momento de producirse un daño tubular, la reabsorción de esta proteína disminuye y se genera mayor presencia a nivel urinario.⁵

En medicina humana ya se ha establecido que la CisC tiene un mejor valor diagnóstico renal y de determinación de la TFG que la creatinina sérica.⁷

Las características que llevan a esta proteína a ser un excelente biomarcador renal son que posee una constante producción y concentración plasmática en situaciones de ausencia de variaciones de la TFG. También, esta proteína presenta una baja variabilidad intraindividuos, no genera uniones proteicas, no tiene secreción tubular, no se genera reabsorción tubular si no existe catabolismo de la proteína y no tiene un clearance extrarenal.¹¹

En medicina veterinaria se ha incorporado su uso como validador de la alteración de la TFG a través de inmunoensayos que se encuentran disponibles para medicina humana. Estos inmunoensayos fueron validados para su uso en estudios con caninos debido a un análisis western blot que demostró una reactividad cruzada entre los anticuerpos CisC antihumanos y la CisC canina.⁷

La CisC puede ser determinada en el suero u orina de los caninos, la concentración urinaria o sérica es considerablemente más alta en animales que presentan una enfermedad renal multietiológica en comparación a los que no presentan una enfermedad renal, y tiene una fuerte correlación con la TFG medible a través de la creatinina en caninos sanos y enfermos.^{12, 13} En comparación a la creatinina, se ha determinado que la concentración de CisC es un mejor indicador de lesión renal temprana,¹⁴ a pesar de que se ha demostrado que sí puede presentar variaciones por factores extrarenales.¹⁵

5. Dimetilarginina simétrica

Las argininas metiladas (dimetilarginina simétrica [DMAS], dimetilarginina asimétrica [DMAA], y monometilarginina [MMA]) son derivadas de una metilación intranuclear de L-arginina por una metiltransferasa proteica y liberada a la circulación luego de una proteólisis.¹⁶

La DMAA es eliminada del cuerpo por hidrólisis enzimática, a diferencia de la DMAS que es eliminada del cuerpo principalmente por excreción renal, lo que sugiere que sería un excelente potencial biomarcador de la TFG. En medicina humana no se han podido demostrar factores extrarenales que alteren los valores de DMAS, aunque factores como la edad, sexo y la obesidad podrían generar cambios en los valores, pero mínimos.¹⁶

Investigaciones en medicina humana han determinado que la DMAS es un biomarcador preciso y exacto para el cálculo de la TFG, incluso más sensible que la creatinina sérica. Junto a lo anterior, se ha llegado a comprobar que la DMAS y el clearance de inulina tienen una correlación muy cercana, incluso más que la correlación de la DMAS y la creatinina.¹⁷

Recientes estudios determinaron que la DMAS se asimila fuertemente con la TFG en felinos, con o sin evidencia de función renal disminuida.¹⁸

Es importante demarcar que la DMAS aumenta, consistentemente, meses o años antes que la creatinina sérica en felinos con ERC.¹⁹

La DMAS se correlaciona estrechamente con la TFG, más que la creatinina sérica, en felinos con pérdida de masa muscular. Junto a ello, la DMAS aumenta directamente proporcional a la edad, a diferencia de la creatinina sérica que disminuye con la edad, debido a la pérdida de masa muscular.¹⁹ Aunque los estudios en caninos han sido limitados, se ha demostrado una gran correlación entre la DMAS y la TFG, incluso mayor que la creatinina sérica, en pacientes con nefrectomía parcial. También se evaluaron en caninos las influencias extrarenales que podrían alterar los niveles de DMAS como la masa corporal, edad, raza, sexo y ejercicio, no evidenciándose importantes variaciones en relación a esos factores.¹⁶

6. $\alpha 1$ y $\beta 2$ microglobulinas

Ambas son proteínas de bajo peso molecular que participan en procesos antiinflamatorios y son expresadas en todas las células nucleadas. En medicina humana se utilizan como marcadores de lesión renal tubular proximal, como método de diagnóstico precoz en el caso de LRA o crónica.

Las concentraciones urinarias de $\alpha 1$ -microglobulina ($\alpha 1$ -MG) se han asociado significativamente con lesiones histológicas importantes en humanos con nefropatías y han sido útiles para evaluar la progresión de enfermedades renales crónicas. En humanos con necrosis tubular aguda, los aumentos de la concentración urinaria de esta microglobulina son indicadores de una terapia de reemplazo, lo que determina una pobre prognosis. Esta microglobulina se produce a nivel hepático, lo que presentaría una limitante del diagnóstico en el caso de que existan pacientes con patologías hepáticas concomitantes a lesiones renales.⁵

En humanos, se ha demostrado que la $\beta 2$ -microglobulina ($\beta 2$ -MG) urinaria tiene mayor sensibilidad que la concentración de creatinina sérica en la detección de LRA ya que precede su elevación por varios días previo a la creatinina, sin embargo, presenta una inestabilidad en la orina, lo que limitaría su utilidad en el diagnóstico de lesiones tubulares.²⁰

Los niveles de $\alpha 1$ -MG han sido medidos en caninos a través de la metodología western blot; junto a ello, se ha validado un método ELISA para $\beta 2$ -MG. En caninos se ha evidenciado a través de algunos estudios que la $\alpha 1$ -MG urinaria aumenta en algunas glomerulopatías, y fueron niveles significativamente altos en comparación con caninos clínicamente sanos.²¹

Las concentraciones de $\beta 2$ -MG urinaria fueron medidas y comparadas con otros marcadores

de lesión tubular, y se determinó que es un predictor significativo e independiente de la filtración glomerular en nefropatías.

En las etapas finales de la enfermedad renal crónica, los valores de esta microglobulina se vuelven inconstantes, y potencialmente disminuye su utilidad como un elemento de monitoreo de progresión de enfermedad.²²

7. Lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (LAGN)

Las lipocalinas se refieren a una denominación de un grupo proteico de aproximadamente 150 proteínas con expresión de preferencia extracelular, que poseen una masa molecular promedio que oscila entre los 18 kDa y 20 kDa.²³

Dentro de las funciones que se han descrito en medicina humana, las lipocalinas tienen la capacidad de unirse a ligandos lipófilos, dentro de éstos están los esteroides, hormonas tiroideas, ácidos grasos, bilirrubinas y vitaminas liposolubles. Junto con ello, las lipocalinas también poseen la capacidad de unirse a receptores de membrana y de formar complejos con macromoléculas.²³

La LAGN es una pequeña proteína unida a la gelatinasa de neutrófilos en gránulos específicos de leucocitos. También se encuentra expresada en variados epitelios tisulares asociados con una defensa antimicrobiana.²⁴

En el riñón normal sólo los túbulos proximales, asa de henle y túbulos colectores, generan la expresión de LAGN. En medicina humana ha sido principalmente investigada para LRA, sobre todo en casos de alteraciones cardíacas, nefropatía por contraste y enfermedades crónicas. La LAGN urinaria ha sido muy sensible y específica en predecir LRA y ha sido superior a otros marcadores renales como la N-acetil- β -d-glucosaminidasa (NAG), $\alpha 1$ -MG y creatinina. En ERC ha demostrado ser superior a la CisC.¹⁴

En los últimos años, diversos estudios han buscado validar al LAGN como indicador de LRA en caninos y felinos. En un estudio se elaboraron anticuerpos policlonales contra LAGN canino para crear un método ELISA útil para poder medir LAGN sérico y urinario.²⁵ Luego de la elaboración, se evaluó en una población con diagnóstico de LRA donde evidenciaron aumentos séricos precoces de LAGN, incluso antes que la creatinina sérica. La relación entre la LAGN y la creatinina sérica fue alta en las etapas primarias de nefropatías en caninos y tuvo buena correlación con la TFG y otros biomarcadores urinarios utilizando el test de ELISA.²²

Otro estudio evaluó tres grupos caninos (sanos, lesión renal aguda, lesión renal crónica) a los cuales se les realizó medición de todos los parámetros comunes de diagnóstico renal, agregándose LAGN.²⁶ Se determinó que junto con ser un biomarcador

precoz de LRA, la LAGN también permite diferenciar entre LRA y ERC, debido a que las alzas en los casos agudos fueron considerablemente mayores que los crónicos.

La LAGN ha sido identificada como una de las proteínas más precoces y firmes para el diagnóstico de LRA nefrotóxica.²⁷

8. N-acetil-β-d-glucosaminidasa y γ-glutamyl-transferasa

La N-acetil-β-d-glucosaminidasa (NAG), junto con la fosfatasa alcalina, la γ-glutamyl-transferasa (GGT), la alanino aminopeptidasa y la lactato deshidrogenasa, son enzimas que se ubican en los lisosomas del borde cepillo o en el citoplasma de las células tubulares proximales.

Enzimas lisosomales normalmente son excretadas a la orina a medida que los remanentes lisosomales se unan a la membrana celular. Así, una actividad urinaria lisosomal podría deberse a una mayor actividad lisosomal del sistema endocítico lisosomal, más que a un daño tubular en sí. Sin embargo, todas estas enzimas presentan un aumento considerable en orina luego de una lesión tubular, debido a la ruptura del borde en cepillo y de la membrana celular. En humanos, la NAG se utiliza para confirmar la LRA y sirve como predictor de su evolución.²⁰

La NAG y la GGT son más útiles en el diagnóstico de LRA, debido a que la enzimuria evidencia disfunción tubular aguda, más que potencial daño crónico. Normalmente, se liberan cantidades pequeñas de NAG y de GGT al flujo urinario, pero en las situaciones donde se sufra una disrupción tubular los valores de enzimuria aumentan considerablemente. Existen factores que son extrarenales y que podrían afectar la determinación de estas enzimas en la orina, como por ejemplo el PH urinario y la conservación a largo plazo de la muestra.¹⁴

Los niveles de NAG urinarios han sido evidenciados en caninos con nefropatías importantes y se han determinado alzas previas a la creatinina sérica. Junto a ello, se demostró que tiene un alza significativa, previa a una elevación detectable de la relación proteína y creatinina urinaria, indicando que podría ser eficiente en el diagnóstico de lesiones renales tempranas.²²

Teniendo en cuenta lo anterior, se realizó una comparación entre la eficacia de la NAG con la proteína ligadora de retinol (PLR) en la detección de cambios progresivos y en monitoreo de etapas renales patológicas posteriores. Se demostró que la PLR es más eficiente en esas situaciones clínicas. Junto a lo anterior, también se han encontrado valores de NAG sobrepuestos entre caninos clínicamente sanos y caninos con ERC.¹⁴

La GGT urinaria en caninos se ha utilizado para el hallazgo de LRA, esto se ha podido comprobar a través de ensayos experimentales con pacientes con nefrotoxicidad inducida por aminoglucósidos, donde la GGT tuvo un alza mayor y más precoz que la creatinina sérica. También se comprobó que la GGT es considerablemente más alta en pacientes con enfermedad renal aguda que en pacientes clínicamente sanos, sin embargo no existen diferencias importantes de GGT en pacientes sanos y los que presentan ERC.⁵

Al igual que en caninos, en felinos la NAG urinaria ha sido estudiada durante los años a través de varios ensayos experimentales, con el fin de buscar su validez como biomarcador, predictor o evaluador de evolución de lesiones renales. Se ha comprobado que existe una estrecha relación entre el aumento de NAG y GGT felino y alteraciones histopatológicas renales, pero no se relacionó específicamente la presencia de signos clínicos y las elevaciones enzimáticas urinarias.²⁸

También se han realizado ensayos experimentales con otros enfoques, por ejemplo se trató de buscar una relación entre los niveles de NAG con pacientes proteinúricos y de buscar la relación entre NAG y creatinina sérica en pacientes con enfermedad del tracto urinario. En ambos casos no existieron resultados consistentes como para avalar al NAG como indicador válido de LRA en felinos.¹⁴ También se evaluó la eficacia del NAG como predictor del desarrollo de azotemia en pacientes geriatras felinos, pero sin resultados que lo avalen como un indicador.²⁹

9. Proteína ligadora de retinol

Es una proteína de bajo peso molecular, aproximadamente 21 kDa, que se sintetiza en el hígado, siendo el principal transportador de retinol. El complejo PLR-retinol se une a la transtiretina que transporta retinol y tiroxina en el plasma, y una vez que el retinol ha llegado a los tejidos objetivos, la afinidad por la transtiretina disminuye.²⁰ Esta proteína se filtra por el glomérulo y se reabsorbe casi completamente, catabolizándose en las células del túbulo proximal. Esta proteína puede ser identificada en la orina, en el caso que se presente un daño tubular intersticial que modifique la reabsorción.⁵

La concentración de PLR urinaria es útil en la predicción de LRA en humanos. Se han realizado variados estudios en caninos y felinos con el objetivo de evaluar y validar este método como biomarcador precoz.

La habilidad de esta proteína de identificar una malfunción renal fue evaluada en dos estudios. Se detectó PLR antes de que se estableciera la azotemia en caninos con nefropatías.²² Por otro lado, se investigó la influencia de la función renal sobre la excreción renal de PLR en caninos con

enfermedad renal. Al contrario del estudio previo, las concentraciones urinarias en caninos sanos no variaron en comparación a caninos no azotémicos pero con disminución del clearance de creatinina.³⁰

En felinos, la concentración de PLR se encuentra muy elevada en ERC y en hipertiroidismo, en comparación a felinos clínicamente sanos. Estos valores se normalizan en pacientes hipertiroides bajo tratamiento y que no presenten ERC, sin embargo, existe una gran variación interindividuo en las concentraciones urinarias de esta proteína en ambas enfermedades.⁵

10. Molécula-1 de lesión renal

Es una glicoproteína de transmembrana tipo 1 que se localiza en la membrana apical de túbulos dilatados en LRA y crónica.²⁴ Se considera que tiene la característica de ser altamente específica en la detección de lesión tubular proximal y es usada principalmente para la detección de LRA.¹⁴

Se cree que la molécula-1 de lesión renal(M-1LR) jugaría un rol específico en el proceso de regeneración luego de una lesión epitelial y también en la remoción de células muertas en el lumen tubular a través de fagocitosis.²⁴

La expresión de M-1LR aumenta marcadamente entre 48 y 72 horas luego de una lesión toxica o isquémica en los túbulos proximales, y también se encuentra expresada en fibrosis e inflamación.¹⁴

Se realizaron ensayos en medicina humana para la validación de este biomarcador, especialmente en LRA. Estos ensayos llevaron a la FDA a aprobar a la M-1LR como un biomarcador de lesión renal. Los estudios encontraron una correlación directa entre los niveles urinarios de M-1LR y la presencia de necrosis tubular aguda.⁵

En medicina veterinaria, en los últimos años, se han estado realizando las mismas investigaciones que en medicina humana.

En caninos se ha estimado que podría tener una mejor correlación y precocidad que el NUS y la creatinina sérica, en relación a cambios histopatológicos en casos de nefrotoxicidad aguda inducida por aminoglucósidos. Cambios que fueron caracterizados por una leve o marcada degeneración/necrosis del epitelio corticomedular.³¹

También se ha investigado la expresión de este biomarcador en pacientes felinos. En éstos podría ser una herramienta útil para el diagnóstico de LRA, ya que han determinado la expresión de esta glicoproteína en diferentes segmentos de la nefrona y se ha logrado medir de manera exitosa en orina en pacientes con signos concordantes.³²

Conclusión

La elaboración de un biomarcador precoz y fiable en medicina veterinaria, es un objetivo en permanente desarrollo.

En humanos ya se ha comprobado, a través de ensayos científicos, que existe una gran variedad de marcadores, con características más sensibles que la creatinina, para el diagnóstico de patologías renales. Estos biomarcadores, junto a la clasificación que permite realizar el IRIS, aumentan el reconocimiento de las LRA y también su manejo terapéutico. El IRIS ya ha reconocido a la DMSA como un biomarcador precoz fiable,⁴ por lo que no extrañaría que en los próximos años lo incorpore dentro de sus parámetros de clasificación, diagnóstico y monitoreo.

No sólo debe existir la capacidad clínica de diagnóstico de una LRA, sino que también se debe instaurar una metodología clínica para el monitoreo del paciente que puede llegar a tener una lesión de este tipo, ya sea por ser población de riesgo o por una condición genética o comorbilidad. A modo de ejemplo, la ISFM en felinos recomienda, actualmente, realizar chequeos médicos completos (examen clínico, medición de condición corporal, peso, presión arterial) cada 6 meses y complementarlo con exámenes de laboratorio (hemograma, perfil bioquímico completo, urianálisis), para investigar potenciales lesiones renales en poblaciones de riesgo sobre los siete años de vida.³³

La gran mayoría de los biomarcadores requieren aún más investigaciones para que se lleguen a implementar como métodos diagnósticos.

Bibliografía

1. Chew D, Dibartola S, Schenck P. Canine and feline nephrology and urology. 2da. Edición. Elsevier Inc. St. Louis, Missouri, USA; 2011.
2. Bartges J, Polzin D. Nephrology and urology of small animals. 1ra. Edición. Wiley-Blackwell. Iowa, USA; 2011.
3. Elliot J, Grauer G. Manual of canine and feline nephrology and urology. 2da edición. BSAVA. Business Park, Quedgeley, Gloucester; 2007.
4. International renal interest society. IRIS Grading of AKI. <http://www.iris-kidney.com>. 2013. Consultado Octubre 25, 2016.
5. Cobrin A. Measurement of serum and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in dogs with chronic kidney disease, lymphosarcoma, carcinoma and induced endotoxemia to assess diagnostic utility of NGAL in dogs with chronic kidney disease. Tesis

presentada de la universidad de guelph como cumplimiento parcial para el grado de doctor en ciencias veterinarias. Guelph, Ontario, Canada. 2013.

6. Arias M, Egido J, Lamas S, Praga M, Serón D. Nefrología clínica. 4ta. edición. Editorial Médica Panamericana. Madrid, España; 2014.
7. Almy F, Christopher M., King D, Brown S. Evaluation of cystatin c as an endogenous marker of glomerular filtration rate in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 2002, 16: 45-51.
8. Ross L. Acute kidney injury in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*; 2011, 41: 1-14.
9. Ostermann M, Philips B, Forni L. Clinical review: biomarkers of acute kidney injury: where are we now. *Critical Care*; 2012, 16: 233.
10. García M. F, Coll E, Ventura S, Bermudo C, Cárdenas M. C, Cortés M, García M, Martínez-Bru C, Pérez D, Rodríguez T, Valdecabres C, Viedma JA, Zapico E. Cistatina c en evaluación de la función renal. *Revista Laboratorio Clínico*; 2011, 4(1): 50-62.
11. Ghys L, Paepe D, Smets P, Lefebvre H, Delanghe J, Daminet S. Cystatin c: a new renal marker and its potential use in small animal medicine. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 2014, 28: 1152-1164.
12. Wehner A, Hartmann K, Hirschberger J. 2008. Utility of serum cystatin c as a clinical measure of renal function in dogs. *J Am Animal Hosp Assoc*; 2008, 44(3):131-8.
13. Miyagawa Y, Takemura N, Hirose H. Evaluation of the measurement of serum cystatin c by an enzyme-linked immunosorbent assay for humans as a marker of the glomerular filtration rate in dogs. *J Vet Med Sci.*; 2009, 71(9):1169-76.
14. Cobrin A, Blois SL, Kruth SA, Abrams-Ogg ACG, Dewey C. Biomarker in the assessment of acute and chronic diseases in the dog and cat. *Journal of Small Animal Practice*; 2013, 54: 647-655.
15. Knight E, Verhave J, Spiegelman D, Hillege H. Factors influencing serum cystatin c levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney International*; 2004, 65: 1416-1421.
16. Nabity MB, Lees GE, Boggess MM, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Rakitin A, Aguiar J, Relford R. Symmetric dimethylarginine assay validation, stability, and evaluation as a marker for the early detection of chronic kidney disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 2015, 29(4): 1036-1044.
17. Hall J, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Melendez L, Jewell D. Relationship between lean body mass and serum renal biomarkers in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 2015, 29(3):808-814.
18. Brian J, Obare E, Yerramilli M, Elliott J, Yerramilli M. Relationship between serum symmetric dimethylarginine concentration and glomerular filtration rate in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 2014, 28: 1699-1701.
19. Hall JA, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Jewell DE. Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 2014, 28: 1676-1683.
20. De Loor J, Daminet S, Smets P, Maddens B, Meyer E. Urinary biomarkers for acute kidney injury in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 2013, 27:998-1010.
21. Vinge L, Lees GE, Nielsen R, Kashtan CE, Bahr A. The effect of progressive glomerular disease on megalin-mediated endocytosis in kidney. *Nephrol Dial Transplant*; 2010, 25:2458-2467.
22. Nabity MB, Lees GE, Cianciolo R, Boggess MM, Steiner JM, Suchodolski JS. Urinary biomarkers of renal disease in dogs with x-linked hereditary nephropathy. *J Vet Intern Med*; 2012, 26: 282-293.
23. Carrillo-Esper R, Castillo-Albarrán F, Pérez-Jáuregui J. Lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos, un nuevo marcador de lesión renal aguda en el enfermo grave. *Cirugía y Cirujanos*; 2011, 79: 577-581.
24. De Geus H, Betjes M, Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clinical Kidney Journal*; 2012, 5: 102-108.
25. Lee Y J, Hu YY, Lin YS, Chang CT, Lin FY, Wong ML, Kuo-Hsuan H, Hsu WL. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute canine kidney injury. *BMC Veterinary Research*; 2012, 8: 248.
26. Steinbach S, Weis J, Schweighauser A, Francey T, Neiger R. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in dogs with acute kidney injury or chronic kidney. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 2014, 28: 264-269.
27. Segev G, Palm C, LeRoy B, Cowgill LD, Westropp JL. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of kidney injury in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 2013, 27: 1362-1367.

Journal of Veterinary Internal Medicine; 2013, 27: 1362-1367.

28. Bishop SA, Lucke VM, Stokes CR, Gruffydd-Jones TJ. Plasma and urine biochemical changes in cats with experimental immune complex glomerulonephritis. *Journal of Comparative Pathology*; 1991, 104: 65-76.
29. Jepson RE, Brodbelt D, Vallance C, Syme HM, Elliott J. Evaluation of predictors of the development of azotemia in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 2009, 23: 806-813.
30. Raila J, Brunnberg L, Schweigert FJ, Kohn B. Influence of kidney function on urinary excretion of albumin and retinolbinding protein in dogs with naturally occurring renal disease. *Am J Vet Res*; 2010, 71:1387- 1394.
31. McDuffie JE, Gao J, Ma J, La D, Bittner A, Sonee M, Wagoner M, Snook S. Novel genomic biomarkers for acute gentamicinnephrotoxicity in dog. *Journal of Molecular and Integrative Physiology*; 2013, 3: 125-133.
32. Bland SK, Cote O, Clark ME, DeLay J, Bienzle D. Characterization of kidney injury molecule-1 in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 2014, 28: 1454-1464.
33. Sparkes A, Caney S, Chalhoub S, Elliott J, Finch N, Gajanayake I, Langston C, Lefebvre H, White J, Quimby J. ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Feline Chronic Kidney Disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*; 2016, 18: 219-239.

REVISIÓN: Inmunocompetencia del huésped en la sarna sarcóptica canina.

REVIEW: Immunocompetence in canine scabies.

Verónica Balazs¹ MV MSc.

Recibido: 02 de Junio del 2017

Aceptado: 10 de Agosto del 2017

Resumen

La sarna sarcóptica en el canino es una enfermedad cutánea parasitaria causada por el ácaro Sarcoptes scabiei var canis. La presentación clínica de la sarna sarcóptica en el canino es muy variable, distinguiéndose desde portadores subclínicos, perros con lesiones localizadas, escasas o nulas, una presentación clásica u ordinaria y formas con intensa hiperqueratosis y costras que pueden llegar a generalizarse y que clínicamente son similares a la denominada sarna costrosa o noruega del ser humano.

En este trabajo se entrega información que indica que la inmunocompetencia del perro afectado de sarna, puede ser determinante en el tipo de respuesta humoral y celular frente al ácaro y ello incidir en la cantidad de ácaros que se reproducen en su piel, así como en la gravedad de las lesiones clínicas. Existen evidencias de que se produce un sesgo hacia una respuesta inmune de tipo humoral (Th2), no protectora, con eosinofilia y alteraciones en los niveles de inmunoglobulinas y en el perfil de citoquinas, en perros con formas más severas de sarna sarcóptica, con intensa formación de costras y gran número de ácaros al examen microscópico, tal como sucede en humanos con sarna noruega.

Palabras clave: Sarna sarcóptica, sarna costrosa, respuesta inmune, inmunocompetencia.

Abstract

Sarcoptic mange in dogs is a parasitic skin disease caused by the mite Sarcoptes scabiei var canis. The clinical presentation in dogs is varied: subclinical carriers; few localized lesions or no lesions at all; classic or ordinary presentation and hyperkeratotic skin crusts that can generalize. The latter presentation is clinically similar to the so called crusted scabies or Norwegian scabies in humans.

This paper postulates that immunocompetence of the dog affected with scabies determines the type of humoral and cellular response against the mite. Accordingly, the type of immunological response influences the reproduction of mites in the skin and the severity of clinical lesions. There is evidence that in severe forms of sarcoptic mange with intense crusting and a great number of mites, there is a non-protective humoral Th2 polarized eosinophilic response with alteration of the levels of immunoglobulins and cytokine profile, as it happens in humans with crusted scabies.

Keywords: Sarcoptic, Sarcoptes, scabies, Norwegian, hyperkeratotic, immunocompetence.

INTRODUCCIÓN

La escabiosis, término más usado en medicina humana, o sarna sarcóptica, como se denomina en animales, de la palabra latina “scabere” que significa “rascar”, es una enfermedad cutánea ectoparasitaria, altamente contagiosa, causada por la infestación con el ácaro de la familia Sarcoptidae,

Sarcoptes scabiei. Los ácaros pertenecen al phylum Arthropoda, clase Arachnida y subclase Acari, son de pequeño tamaño, alrededor de 0,2 a 0,4 mm, poseen tres pares de patas en su fase larval y cuatro en el estado de ninfa y adulto. Este ácaro puede afectar a humanos y animales, mediante el contacto

directo con un huésped donante, causando una infestación y generalmente una infección cutánea secundaria. La resistencia en el medio exterior, aunque escasa, alrededor de tres días, permite la posibilidad de contagio indirecto por fomites^{1,2}.

Sarcoptes scabiei (S. scabiei) puede afectar a más de 100 especies de mamíferos, incluyendo al hombre, animales de compañía, ganado y animales salvajes³. En animales la sarna sarcóptica produce efectos económicos perjudiciales en producción de carne, leche y cuero, mortalidad de zorros rojos y coyotes y calidad de vida de animales de compañía⁴.

S. scabiei var canis afecta comúnmente a perros domésticos, pero ha sido aislado de diferentes especies animales y esta falta de especificidad de huésped tiene implicaciones terapéuticas y sanitarias importantes².

En el hombre, la escabiosis es producida por el Sarcoptes scabiei var hominis y constituye una enfermedad emergente / reemergente de enorme importancia en salud pública en el mundo, especialmente en países de bajos recursos y con sobrepoblación. Se estima que el número de casos en humanos es de alrededor de 300 millones⁵, sin embargo, la prevalencia varía mucho según el país y las condiciones climáticas y sanitarias.

El S. scabiei var. canis y el S. scabiei var. hominis, son indistinguibles morfológicamente. Por muchos años, las poblaciones de S. scabiei, asociadas a un huésped, han sido clasificadas taxonómicamente en variedades indistinguibles morfológicamente, con un alto grado de especificidad por el huésped y un bajo grado de infectividad cruzada⁴. Muchos intentos de infestaciones cruzadas experimentales entre perros y humanos han fracasado. Sin embargo, algunos trabajos han logrado transferir natural y experimentalmente S. scabiei var canis a conejos. La transferencia experimental de S. Scabiei var. canis a ratas, cobayos o cerdos, solamente ha producido infestaciones temporales. Estas variaciones en el grado de preferencia del S. scabiei por los huéspedes ha determinado que la monoespecificidad permanezca como un hecho controversial⁶.

Investigadores chinos han detectado diferencias geográficas entre Sarcoptes que afectan poblaciones de humanos en diferentes regiones del mundo⁷. Si bien las diferencias genéticas son pequeñas e insuficientes para hablar de subespecies, está claro que no se trata de una población única panmíctica, hay subpoblaciones con más afinidad por una especie que por otra. Es por ello que se prefiere no hablar de subespecies de Sarcoptes, sino que de clados subpoblaciones o haplotipos, con mayor o menor afinidad por una especie⁸.

La importancia de conocer la relación filogenética entre variedades de S. scabiei es amplia, ya que facilita encontrar estrategias más efectivas para el control y tratamiento de las infestaciones en humanos y animales⁴.

Independientemente de la posible existencia de subespecies dentro de Sarcoptes scabiei, cuando un huésped es afectado por un ácaro adaptado a este huésped (es decir, procedente de un individuo infestado de la misma especie), las manifestaciones clínicas son mucho más intensas que cuando se produce una infestación con ácaros procedentes de otra especie hospedadora⁹. La transmisión de los ácaros sarcópticos de caninos a humanos son frecuentes, sin embargo este tipo de infestación suele ser clínicamente moderada y auto limitante, a menos que los individuos afectados se encuentren inmunosuprimidos⁹.

En medicina veterinaria se conoce la importancia de la inmunocompetencia del huésped en el desarrollo de la demodicosis (sarna demodécica)¹, pero existe poca información sobre la importancia del estado inmunológico del perro infestado con S. scabiei en la gravedad del cuadro clínico.

LA SARNA SARCÓPTICA CANINA

Manifestaciones clínicas

La forma ordinaria o clásica se caracteriza por intenso prurito asociado a erupciones maculopapulares, papulocostrosas, escamas y alopecia, que afectan la piel periocular, los márgenes de pabellones auriculares, codos, corvejones, zona ventral esternal y abdominal. Con el tiempo las lesiones pueden generalizarse^{1,2} (Figuras 1,2,3).



Figura 1. Alopecia y lesiones maculopapulares en la cara de un perro mestizo con sarna sarcóptica .

¹Directora Instituto Dermatológico Veterinario IDERVET. www.idervet.cl



Figura 2. Alopecia y costras en la parte externa del pabellón auricular de un perro cocker spaniel con sarna sarcóptica.



Figura 3. Sarna sarcóptica generalizada, con alopecia, pápulas y costras en la parte posterior del perro.

Hay autores que hacen referencia a la evidencia clínica de la existencia de perros portadores asintomáticos que viven en la misma casa con perros con sarna sarcóptica, clínicamente evidente^{1,10}.

Se describen casos de perros con sarna sarcóptica, que tienen una presentación clínica de menor intensidad, atípica, caracterizada por prurito con lesiones localizadas y pocos o nulos signos clínicos¹¹. Según algunos autores, este tipo de presentación, clínicamente moderada de la sarna sarcóptica canina, se debería al uso de ectoparasiticidas de efecto insecticida-acaricida, que se aplican con un volumen y frecuencia bajos y que tendrían un efecto parcial contra *Sarcoptes*¹¹.

Un trabajo con 60 perros con sarna sarcóptica clínica, tratados con milbemicina, con diferentes frecuencias de aplicación, demostró que los perros tratados con una frecuencia menor a la recomendable, lograban una mejoría clínica aparente, pero no una eliminación completa de parásitos¹².

La forma clásica u ordinaria de sarna sarcóptica, así como los casos con prurito y lesiones leves o nulas, imitan la presentación clínica de otras dermatopatías pruriginosas como la dermatitis atópica, la alergia alimentaria y la dermatitis alérgica a las pulgas, lo que lleva a que muchos perros infestados con *S. scabiei* sean diagnosticados y tratados erróneamente¹¹.

En los seres humanos, se describe una forma clínica de escabiosis denominada "sarna noruega", porque fue descrita por primera vez en un leproso de Noruega, en el año 1848¹³. Esta forma de presentación de la escabiosis, se diferencia de la sarna ordinaria o clásica por la gran cantidad de ácaros que se desarrollan en la piel del paciente y el desarrollo de costras hiperqueratóticas, que pueden ser descamativas o gruesas y adherentes y, por ello, se denomina también "sarna costrosa" (Figura 4,5). Este tipo de presentación clínica de la escabiosis humana se encuentra, principalmente, en personas con un sistema inmune alterado y no cursa con un prurito intenso, como en el caso de la forma clásica. Se ha descrito en individuos afectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), por el virus T-linfotrópico tipo I (HTLV-I), debilitados por procesos crónicos, endocrinopatías, enfermedades inmunomediadas, tratamientos quimioterápicos, con retraso mental, demencia o con problemas neurológicos, condiciones que les impiden percibir la sensación de prurito¹⁴.



Figura 4. Severas lesiones costrosas generalizadas en el cuerpo de un paciente anciano con sarna costrosa. (Gentileza del Hospital Gustavo Frick de Viña del Mar).



Figura 5. Vista cercana del brazo del mismo paciente mostrando gruesas costras adherentes e intenso eritema.

En el perro, es muy frecuente la presentación costrosa de sarna sarcóptica, caracterizada por intensa hiperqueratosis, generalmente localizada en codos, corvejones y pabellones auriculares^{1,10} (Figuras 6,7). Algunos casos, poco frecuentes, pueden presentarse con una hiperqueratosis más extensa, costras gruesas y adherentes, clínicamente muy similar a la presentación de la sarna "noruega" en humanos y que también suele afectar a perros con alguna patología inmunosupresora, terapias con corticosteroides o drogas citotóxicas^{1,10,13}. (Figuras 8, 9). Estos casos se caracterizan por un elevado número de ácaros, observados en el raspado cutáneo superficial¹³ (Figura 10). En la forma clásica de la sarna sarcóptica, es bastante difícil encontrar los ácaros en el examen microscópico¹.



Figura 6. Perro Golden retriever con costras gruesas y lesiones maculopapulares en el codo.



Figura 7. Perro Yorkshire de 10 años de edad con sarna sarcóptica severa y crónica y costras gruesas, adherentes, que cubren parte del pabellón auricular, casi completamente alopecico.



Figura 8. Sarna costrosa generalizada (noruega) en un perro mestizo (Gentileza del Dr. Francesco Albanese : vetfra1@yahoo.it)



Figura 9. Vista cercana del perro anterior mostrando la intensa hiperqueratosis y el gran tamaño de las costras adheridas.

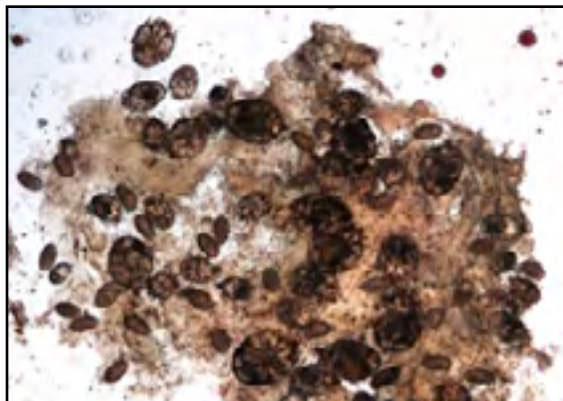


Figura 10. Numerosos ácaros y huevos en un raspado cutáneo de un perro con sarna costrosa (40X). (Gentileza del Dr. Francesco Albanese : vetfra1@yahoo.it)

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de la sarna sarcóptica requiere de la identificación de un ácaro, huevos o material fecal del ácaro en raspados cutáneos superficiales. Aunque este método es altamente específico, su sensibilidad es muy baja en la sarna clásica (20-50%)¹. Los perros infestados desarrollan una respuesta inmune celular a antígenos del ácaro y esta inmunidad adquirida, aunque no es absoluta, limitaría la multiplicación masiva y la expansión de los ácaros, lo que podría explicar la baja sensibilidad diagnóstica del raspado cutáneo¹⁵.

La mayoría de los perros manifiestan un reflejo otopodal positivo, que consiste en que el perro intenta rascarse con la pata trasera cuando se frota el pabellón auricular ipsilateral.

La especificidad del reflejo otopodal, para diagnosticar sarna sarcóptica en el perro, ha sido determinada en 93,8% y la sensibilidad en 81,8%, el valor predictivo positivo en 57% y el negativo en 98%.¹⁶ Esta prueba puede ser negativa si no hay lesiones en la oreja¹.

Actualmente, la disponibilidad del test de ELISA puede ayudar al diagnóstico más preciso de la sarna sarcóptica. Esta prueba tiene una sensibilidad del 84,2% al 92% y una especificidad del 89,5% al 96%. La seropositividad se manifiesta tres a cinco semanas después de la infestación. El tratamiento lleva a una negativización de los anticuerpos en el suero en un plazo de uno a 4,5 meses¹⁷.

Recientemente, se han desarrollado técnicas de PCR de elevada especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de la sarna sarcóptica en diferentes especies animales. Sin embargo, estas técnicas no se encuentran todavía disponibles para el uso rutinario en la clínica de pequeños animales¹⁸.

LA RESPUESTA INMUNE EN LA ESCABIOSIS

Mecanismos del *S. scabiei* para contrarrestar la respuesta protectora del huésped.

Todos los estadios de vida activo del ácaro (larvas, ninfas y adultos) son parásitos obligados; que requieren del fluido extracelular del huésped (plasma) para vivir. Si bien los ácaros excavan túneles dentro de la epidermis del hospedador, sus antígenos se extienden por la misma epidermis y por la dermis, generando respuestas humorales y celulares que resultan en lesiones cut

En el humano, los síntomas clínicos de una infestación primaria (sensibilización) se demoran en manifestarse y pueden no ser evidentes por 4-8 semanas¹⁹. Los perros infestados con *S. scabiei* manifiestan un patrón similar al humano, los síntomas se desarrollan 2-5 semanas después de la infestación primaria^{15,20,21}. Sin embargo, tanto en humanos como perros sensibilizados a los ácaros, las reacciones inflamatorias e inmunes a una segunda infestación aparecen más rápido^{4,19}.

Sarcoptes scabiei tiene un largo proceso evolutivo con huéspedes vertebrados y ha desarrollado muchos mecanismos para modular las defensas de éstos para eliminarlo. Existe evidencia de que los ácaros producen sustancias que retrasan el inicio de las respuestas inflamatorias e inmunes del huésped. Presumiblemente, este retraso le da tiempo a la población de ácaros para establecerse en el huésped antes de que se induzca una respuesta defensiva potente¹⁹.

Algunos trabajos de investigación han demostrado que moléculas de extractos obtenidos tanto de ácaros vivos como muertos, que se desarrollan en equivalentes de piel humana, tienen la capacidad de modular la función de varios tipos de células de la sangre (monocitos, células dendríticas

y linfocitos circulantes) y de la piel (queratinocitos, fibroblastos y células endoteliales dérmicas microvasculares), que están involucradas en las respuestas inflamatorias e inmunes del huésped hacia los ácaros¹⁹.

Investigadores demostraron que humanos sensibilizados y no sensibilizados con un extracto de *Sarcoptes scabiei* (De Geer), producían gran cantidad de IL-10. La IL-10 tiene efectos antiinflamatorios e inmunosupresores, por lo que su mayor producción en la escabiosis puede tener un rol importante en la reducción de las respuestas inflamatorias e inmunes del huésped, retrasando, tal como ya se dijo, la aparición de los signos clínicos²².

Se han realizado diversos trabajos para medir el efecto de los extractos de *S. scabiei* en la actividad secretora de citoquinas de diversos subconjuntos de células⁴. Sin embargo, los resultados han sido variables y parecieran depender de muchos factores, tales como el uso de monocultivos o de equivalentes de piel humana. Por ejemplo, en un trabajo de investigación se demostró que los extractos de ácaros suprimían la secreción de IL-8 en células endoteliales dérmicas, queratinocitos y fibroblastos. Sin embargo, esta citoquina aumentaba en equivalentes de piel humana expuestas a *S. scabiei* var canis²³.

Se ha demostrado que *S. scabiei* produce un factor de inhibición de la migración macrofágica (FIM), una citoquina proinflamatoria que se encuentra en la saliva del ácaro y sería producida al inicio de la infestación, inhibiendo la capacidad de los macrófagos de migrar hacia las zonas en que se encuentra²⁴.

Todo lo anterior indica que hay múltiples factores de los ácaros que juegan un rol en la respuesta inflamatoria retardada a la infestación primaria, característica de la sarna sarcóptica. Esto le ofrecería al ácaro una ventaja importante para evadir la respuesta innata y adaptativa de los huéspedes.

Respuesta inmune innata de la piel al *S. scabiei*

Las células de la epidermis, queratinocitos, células dendríticas y células de Langerhans (CLs) son las primeras células en responder al ácaro y a sus productos. La respuesta inflamatoria innata y las subsiguientes respuestas adaptativas de la piel del huésped constituyen la primera línea de defensa contra los ácaros en la piel. Los ácaros estimulan las CLs y las células dendríticas con moléculas en sus huevos, heces, saliva y otros productos como enzimas y hormonas. Según algunos autores, la saliva del ácaro sería la fuente principal de las

moléculas moduladoras de la respuesta inflamatoria e inmune²⁵. A medida que los productos de los ácaros penetran la dermis, estimulan a otras células, incluyendo fibroblastos, células endoteliales de la microvasculatura y células efectoras, como las CLs, macrófagos, mastocitos y linfocitos. Se supone que las CLs y otras células dendríticas toman y procesan los antígenos de los ácaros en la piel y los transportan al tejido linfático regional donde se inicia la respuesta inmune adaptativa mediante la activación de linfocitos B y T²⁶.

Utilizando como modelo equivalentes dermoepidérmicos humanos, inoculados con *S. scabiei* var canis, un grupo de investigadores encontraron que los queratinocitos (posiblemente fibroblastos) producían IL-1a e IL-1b, como respuesta a los productos de los ácaros y a su estímulo físico en la piel. Puesto que la IL-1a y la IL-1b constituyen potentes inductores de la inflamación y los queratinocitos están entre las primeras células efectoras que se enfrentan a los ácaros y a sus productos, los autores plantean que estas células podrían ser iniciadoras claves en la respuesta inflamatoria/inmune a la sarna sarcóptica²⁷.

Respuesta inmune humoral al *S. scabiei*

Existe evidencia, en publicaciones científicas, que la infestación con *S. scabiei*, tanto en humanos como en caninos, induce la producción de anticuerpos específicos circulantes. Sin embargo, los resultados de estas investigaciones han sido bastante contradictorios. Esta disparidad podría estar relacionada con fallas en la sensibilidad de las pruebas, o con diferencias en el momento de la toma de muestras de sangre u otros factores desconocidos que pueden afectar la respuesta inmune del huésped²⁸.

IgA

Los resultados de diferentes trabajos de investigación sobre los niveles séricos de IgA total, en pacientes humanos y en caninos con sarna sarcóptica, son muy variables. Algunos trabajos han encontrado una disminución significativa en los valores séricos de IgA total en pacientes humanos con sarna ordinaria en comparación con los controles²⁹. Resultados similares se obtuvieron en una investigación con perros con sarna sarcóptica, en la cual, la concentración de IgA sérica total de los perros afectados, antes del tratamiento, fue significativamente más baja que la de los controles sanos. En contraste, la IgA sérica total de los controles positivos a otras dermatosis era significativamente más elevada que la de los controles sanos, lo que era sugerente de que la inflamación cutánea per se no era la causa de la reducción de la IgA sérica total

en el grupo afectado con *S. scabiei*. Después de un tratamiento exitoso, la IgA sérica de los perros con sarna sarcóptica aumentaba significativamente, lo que, según los autores, era indicativo, como en los humanos, que la concentración más baja de IgA era el resultado de la infestación con *S. scabiei*^{29,30}. En contraste con los resultados anteriores, en un trabajo de investigación se encontró que el 64% de los pacientes humanos con sarna costrosa tenían valores elevados de IgA total³¹.

Resultan interesantes los resultados de una investigación con pacientes con escabiosis ordinaria y costrosa. En este trabajo se demostró que los niveles de IgA específica, que se unían a una proteasa recombinante del sarcóptes, se encontraban significativamente más elevados en los individuos con ambos tipos de presentación clínica²⁸. La IgA es importante en la inmunidad de las membranas mucosas, tanto en secreciones externas como en las intestinales y respiratorias. Se ha demostrado que las proteasas del *S. scabiei* se localizan en el intestino del ácaro y en sus heces, lo que sugiere que estarían involucradas en la digestión del ácaro y en la excavación de la epidermis. Este autor sugiere que el aumento de IgA específica, observada en los pacientes con escabiosis, se debería al aumento de la secreción de proteasas por los ácaros, en la piel de los individuos afectados.

IgE e IgG

En animales existe evidencia de que se produce un aumento de anticuerpos circulantes específicos en el huésped infestado con *S. scabiei* y una respuesta rápida a la reinfestación, acompañado de una desaparición y una reducción significativa del número de ácaros. Se observó que, perros infestados con *S. scabiei* var canis, tenían niveles séricos más elevados de IgE e IgG específicos frente a *Sarcptes*, comparado con los controles¹⁵.

En humanos, se han obtenido resultados similares, si bien, las investigaciones indican diferencias sustanciales entre la respuesta humoral en la sarna ordinaria y la sarna costrosa o noruega. Se ha demostrado, que los pacientes con sarna costrosa presentan niveles significativamente más elevados de IgE total y de IgE e IgG₄ específicos que los sujetos con sarna ordinaria y los controles sanos³².

Si bien existe una respuesta humoral intensa en la sarna costrosa, estos anticuerpos no juegan un papel protector, lo que podría explicarse por el hecho de que los altos niveles de anticuerpos no van acompañados de infiltración de células B en las lesiones cutáneas, lo que no sucede en los individuos con sarna ordinaria¹⁴.

En el *Vombatus ursinus*, marsupial de Australia y Tasmania, se demostró también que, los individuos con sarna paraqueratótica grave, carecían de células plasmáticas y linfocitos B en la dermis comparados con animales con sarna menos severa³³.

En un trabajo de investigación se demostró que, en los caninos, los huéspedes resistentes a la sarna sarcóptica manifiestan una respuesta celular celulomediada y una respuesta de anticuerpos circulantes más débil que los huéspedes no resistentes^{21,34}. Esto podría ser indicativo de que los perros con manifestaciones clínicas de sarna sarcóptica más severas, con mayor formación de costras, número de ácaros y con una respuesta protectora más débil frente al sarcóptes, tienen una mayor producción de IgE que los perros con manifestaciones clínicas localizadas, menos graves o clásicas. Sin embargo, no hay trabajos de investigación en los cuales se compare la respuesta inmune humoral en perros en relación a la gravedad de los signos clínicos y/o al número de ácaros.

Respuesta inmune celular

La integridad funcional del sistema inmune recae en gran parte en la acción de las citoquinas, proteínas solubles pequeñas que regulan la respuesta inmune, induciendo o inhibiendo la producción de otras citoquinas y sus respectivos receptores, así como activando los mecanismos de transducción de señales en células blanco o sobre ellas mismas.

Se han llevado a cabo numerosas investigaciones orientadas a aclarar el rol de las citoquinas en la escabiosis humana. Sin embargo, en perros, los reportes científicos sobre este tema son escasos. La hipótesis Th1/Th2 sugiere que las células cooperadoras Th1 y Th2 expresan diferentes patrones de citoquinas y llevan hacia diferentes caminos en la respuesta inmune. Las células Th1 dirigen hacia la inmunidad celular contra virus y otros patógenos intracelulares, estimulan la hipersensibilidad cutánea retardada y atacan las células cancerosas. Se caracterizan por la producción de las citoquinas interferón γ (IFN- γ) e interleuquina-2 (IL-2). Los linfocitos Th2 se caracterizan por la producción de interleuquina-4 (IL4) e interleuquina-5 (IL5), relacionadas con la inmunidad humoral y la protección contra patógenos extracelulares tales como los parásitos multicelulares³⁵.

En los perros, los mecanismos de secreción de citoquinas por parte de los linfocitos T juegan un rol muy importante en la respuesta inmune del huésped contra el *S. scabiei*^{15,36}. Se ha demostrado que, en los perros con sarna sarcóptica, se produce

una sobreproducción de IL-4 e IL-5, lo que indicaría que la dominancia en la respuesta Th2 podría ser un factor determinante en la inmunopatología de la sarna sarcóptica canina. La IL-4 y probablemente otras citoquinas Th2, activan los linfocitos T, las células cebadas y los eosinófilos, todos los cuales pueden producir anticuerpos que juegan un rol fundamental en la inducción de la sintomatología alérgica. Por otra parte, la IL-5 generada por células Th2 alérgeno-reactivas, atraen y activan eosinófilos. El intenso prurito, característico de la sarna sarcóptica canina, podría ser el resultado de una sobreproducción de las citoquinas IL-4 e IL-5 y de una elevada producción de IgE en los perros afectados. La IgE induce la degranulación de mastocitos y la liberación de mediadores pruriginosos como la histamina, proteasas, etc. Por otra parte, la IL-4 y la IL-5 activan la producción de mediadores pruriginosos, por parte de eosinófilos o linfocitos T (IL-31, proteasas)³⁶.

En pacientes humanos, se ha descrito una respuesta polarizada Th2, no protectora, en la sarna costrosa o noruega, con eosinofilia y niveles muy elevados de IgE. Estos pacientes presentan niveles más elevados de IL-4, IL-5 e IL-13 y niveles más bajos de IFN- γ comparado con los pacientes con sarna ordinaria^{4,14,28}. También se ha demostrado que, en humanos, si bien se secretan altos niveles de IL-4, después de la primera exposición a extractos de los ácaros, después de la inmunización o de una nueva exposición, la respuesta de IL-4 desciende y aumenta la secreción de IFN- γ por linfocitos Th1³⁷.

En perros también se ha demostrado algo similar, los que no desarrollan una respuesta protectora a la infestación secundaria con ácaros, manifiestan altos títulos de anticuerpos anti-*Sarcptes* y un infiltrado celular más débil que los perros protegidos^{15,20,21}. Este hecho apoya la idea de que la respuesta inmune protectora en la sarna sarcóptica de los perros es de tipo celular (Th1) y que la respuesta inmune no protectora es de tipo humoral (Th2)^{21,38}.

Investigadores australianos encontraron un predominio de linfocitos T CD8+ y una ausencia de linfocitos B en la piel de un grupo de aborígenes australianos afectados con la forma costrosa de escabiosis, si bien, en la sangre, la proporción de células B y T estaba dentro de rangos normales. Estos resultados sugieren que la activación de linfocitos T CD8+ en la sarna sarcóptica induciría una desregulación de la apoptosis de queratinocitos, lo que estimularía la hiperproliferación epidérmica. Esto, combinado con la falta de células B en la sarna costrosa, contribuiría a que el sistema inmune no pueda responder en forma adecuada y se produzca un crecimiento incontrolable de parásitos^{14,32}.

No se han hecho estudios en perros que indiquen, específicamente, una dominancia de linfocitos Th1 en la forma clásica de sarna sarcóptica y una respuesta sesgada de tipo Th2 en las formas más costrosas. Sin embargo, algunos autores han demostrado una variación en la expresión de TNF- α en perros con sarna sarcóptica. El TNF- α es secretado por los linfocitos Th1, se asocia con la inmunidad celular y es una citoquina proinflamatoria de efectos benéficos en la remodelación de la respuesta defensiva del huésped. Según estos autores, una disminución en la expresión del TNF- α en perros con sarna sarcóptica, contribuiría a aumentar la proliferación de ácaros y a un agravamiento de los signos clínicos³⁶. Este hecho, podría ser indicativo de un sesgo hacia una respuesta inmune de tipo humoral (Th2) en los casos clínicamente más graves y con mayor cantidad de ácaros en la sarna sarcóptica canina, que corresponden a casos con mayor formación de costras¹³, tal como ya se ha demostrado en la escabiosis humana.

Los linfocitos T reguladores (T_{reg}), constituyen una subpoblación de linfocitos CD4+ que secretan principalmente una citoquina denominada factor de crecimiento b (TGF-b). El TGF-b actúa como un potente inmunosupresor, mediante la regulación de la proliferación y supervivencia de muchas células del sistema inmune, a través de la inducción de apoptosis celular en diferentes tipos de células, incluyendo los linfocitos B. Se ha demostrado una sobre producción de TGF-b en perros con sarna sarcóptica³⁶. Otros trabajos han demostrado que los ácaros sarcópticos inducen una sobre producción de citoquinas inmunosupresoras, tales como la IL-10 y el TGF-b, lo que aceleraría la apoptosis de las células inmunes y deprimiría la respuesta inmune protectora del huésped, permitiendo la sobrevivencia de los ácaros en la piel^{24,25}.

Un grupo de investigadores norteamericanos agregaron una tercera subclase, independiente de células T cooperadoras, denominadas Th17. Los linfocitos Th17 secretan IL-17a, IL-17F, IL-21 e IL-22 y se les asocia con inmunidad contra patógenos extracelulares, son altamente pro inflamatorios y las células Th17, con especificidad para autoantígenos, llevan a reacciones severas de autoinmunidad en modelos animales³⁹. En un trabajo de investigación, en el cual se utilizó un modelo porcino para investigar la inmunopatología de la escabiosis humana, se demostró que los cerdos con sarna costrosa presentaban un aumento de células T secretoras de IL-17. Sin embargo, se comprobó que la IL-17 no parece formar parte de la respuesta inmune protectora contra el *S. scabiei*, ya que los cerdos con sarna ordinaria y los controles no infestados, presentaban niveles similares en la piel de células productoras de IL-17. En cambio,

los niveles de IL-17 en la piel de cerdos con sarna costrosa eran muy elevados, no así los niveles periféricos de IL-17, lo que sugiere que las células T secretoras de IL-17 cumplirían un rol importante en el desarrollo de la sarna costrosa, localmente en la piel⁴⁰.

FACTORES DE RIESGO EN LA SARNA SARCÓPTICA CANINA

Se han encontrado evidencias de la influencia de la edad de los perros en la probabilidad de contraer sarna sarcóptica. Los perros menores de dos años tendrían una probabilidad significativamente mayor de infestarse con sarna sarcóptica que perros mayores de esa edad. Esto podría deberse a que los perros más jóvenes son más sociables y les gusta explorar ambientes, con lo cual tienen más riesgo de exponerse al *S. scabiei* por contacto directo o fomites⁴¹. En humanos, también se ha visto una mayor prevalencia de escabiosis en grupos etarios preescolares y escolares, atribuible también a una mayor probabilidad de contacto y socialización^{42,43}.

Otra causa que explicaría la mayor susceptibilidad de los cachorros y perros jóvenes al *S. scabiei* fue dada por investigadores que demostraron que el 58% de los perros tienen en el suero pequeñas cantidades de IgE e IgG contra proteínas del *S. scabiei* var *canis*, antes de haber sido expuestos al ácaro, posiblemente debido a la reactividad cruzada con epítopes antigénicos de los ácaros del polvo. Los perros jóvenes tienen menos probabilidad de haber desarrollado esta inmunidad²⁰. En otra investigación, se encontró que el 88% de los perros que había sido infestados con *S. scabiei*, demostraban tener una inmunidad protectora cuando eran reinfestados. Esto indicaría que los perros más viejos tienen más probabilidad de tener mejor inmunidad frente al *S. scabiei*, ya que han estado más expuestos al ácaro¹⁵.

En el humano la sarna noruega ha sido asociada a terapia con corticoides en dosis inmunosupresoras o como resultado del uso prolongado de preparados tópicos fluorados de alta potencia^{44,45}.

En caninos hay poca evidencia del efecto de drogas inmunosupresoras en la presentación clínica y el diagnóstico de la sarna sarcóptica. Recientemente, se llevó a cabo una investigación con 79 perros con un diagnóstico final de sarna sarcóptica, de los cuales 49 habían recibido drogas inmunomoduladoras ((corticosteroides, ciclosporina, azatioprina o maleato de oclacitinib).

En este trabajo, se encontró un 20,5%

más de raspados positivos, en los perros tratados con drogas inmunomoduladoras, que en aquellos que no habían recibido esa terapia. Aunque estos resultados parecen clínicamente relevantes, no fueron estadísticamente significativos. Tampoco se encontró una relación significativa entre la aplicación de drogas inmunomoduladoras y la extensión de las lesiones en los caninos estudiados. Los autores sugieren que el número de perros incluidos en el estudio y la incompleta información de los registros médicos pudieron haber afectado la potencia de las pruebas estadísticas⁴⁶.

El primer caso de sarna costrosa o noruega en perros fue descrito en 1981 y su autor lo atribuyó a la inmunosupresión causada por una terapia prolongada con corticosteroides⁴⁷.

En una investigación, realizada en Italia, desde el año 1999 al 2013, se identificaron 20 perros con lesiones costrosas, similares a las descritas en la sarna costrosa del hombre, en los cuales la observación microscópica del raspado superficial de la piel mostró un número de ácaros superior a cinco por campo microscópico (aumento 40X) (Figura 10). Las lesiones clínicas eran costras gruesas y compactas que afectaban principalmente la cabeza pero que tenían la tendencia a generalizarse (Figura 8,9). En todos los perros estudiados se evidenció una baja intensidad de prurito, lo que es similar a lo que sucede en el humano con este tipo de sarna. En el 60 % de los casos fue posible identificar una enfermedad subyacente, mientras que en el 40% no se identificó ninguna patología concomitante¹³.

El hipotiroidismo se ha asociado con frecuencia con piodermas recurrentes y con demodicosis del perro adulto, debido a alteraciones de la inmunidad cutánea⁴⁸, pero no hay mucha información relacionando a esta endocrinopatía con la sarna sarcóptica. El año 1995 se publicó un caso de sarna costrosa en una perra Collie, de 12 años de edad, con hipotiroidismo concurrente. La resolución de los signos clínicos se logró con terapia acaricida y con corrección del hipotiroidismo. La autora sugiere que esta endocrinopatía podría predisponer al desarrollo de la sarna costrosa⁴⁹.

CONCLUSIONES

En humanos, hay muchos trabajos de investigación que demuestran que la gravedad clínica en la sarna sarcóptica estaría asociada con diferencias en el tipo y magnitud de las respuestas humorales y celulares a las proteínas de los ácaros. La evidencia indica que la sarna costrosa o noruega se produce como resultado del desbalance de linfocitos Th1/Th2; con una respuesta inmunitaria polarizada hacia los linfocitos Th2.

Es muy posible que la gran variación en la gravedad de los signos clínicos en la sarna sarcóptica canina, en el número de ácaros y en el desarrollo de portadores asintomáticos, esté relacionado con variaciones en la reacción inmunológica del huésped a los antígenos del ácaro. No hay estudio en caninos orientados, específicamente, a conocer la relación entre la inmunocompetencia del perro afectado con sarna sarcóptica, la gravedad del cuadro clínico y la carga parasitaria. Sin embargo, se ha demostrado que en los perros con sarna sarcóptica, la sobreproducción de TGF- β y de citoquinas Th2 específicas como la IL-4 y la IL-5 y la reducción de la expresión de la citoquina TNF- α , contribuyen a la inmunosupresión de los perros infestados. Todo esto podría ser indicativo de un sesgo hacia una respuesta inmune de tipo humoral (Th2) inmunosupresora, en perros con formas más severas de sarna sarcóptica; con intensa formación de costras y gran número de ácaros al examen microscópico, tal como sucede en humanos con sarna noruega.

Esto sugiere que el estado inmunológico del perro con sarna sarcóptica debería ser tomado en cuenta al realizar el diagnóstico y el tratamiento de los individuos afectados, en especial en aquellos casos en los cuales se visualizan gran cantidad de ácaros en el examen microscópico y cuando hay un alto grado de desarrollo de costras. Sería recomendable, en estos casos, realizar exámenes complementarios que permitan identificar alguna enfermedad subyacente; causante de la inmunosupresión del individuo afectado y del desarrollo exacerbado de los ácaros.

Referencias bibliográficas

1. Scott, DW, Miller WH, Griffin CE. Canine scabies. In: Small Animal Dermatology 6th edition. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001:476-483.
2. Curtis CF. Current trends in the treatment of Sarcoptes, Cheyletiella and Otodectes mite infestations in dogs and cats. Vet Dermatol; 2014, 15:108-114.
3. Currier RW, Waltin SF, Currie BJ. Scabies in animals and humans: history, evolutionary perspectives and modern clinical management. Ann N Y Acad Sci; 2011, Aug;1230:E 50-60.
4. Mounsey KE, McCarthy JS, Walton SF. Scratching the itch: new tools to advance understanding of scabies. Trends Parasitol; 2013, Jan;29(1):35-42.
5. Hay RJ, Steer AC, Engelman D, Walton S. Scabies in the developing world—its prevalence, complications and management. Clin Microbiol Infect ; 2012, 18: 313–323.

6. Holt DC, Fischer K. Novel insights into an old disease: recent developments in scabies mite biology. Curr Opin Infect Dis; 2013, Apr;26(2):110-5.
7. YaE Zhao, ZhiGuo Cao, Juan Cheng, Li Hu, JunXian Ma, YuanJun Yang, XiaoPeng Wang, JiHui Zeng, TianPing Wang. Population identification of Sarcoptes hominis and Sarcoptes canis in China using DNA sequences. Parasitol Res 2015 Mar 31;114(3):1001-10.
- 8.. Andriantsoanirina V, Arieu F, Izri A, Bernigaud C, Fang F, Charrel R, Foulet F, Botterel F, Guillot J, Chosidow O, Durand R. Sarcoptes scabiei mites in humans are distributed into three genetically distinct clades. Clin Microbiol Infect; 2015 Dec;21(12):1107-14.
9. Bandi KM, Saikumar C. Sarcoptic mange: a zoonotic ectoparasitic disease. J.Clin Diagn.Res; 2013, 7(1): 156-157.
10. Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, Affolter VK. Perivascular diseases of the dermis. In Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, Affolter VK. Skin diseases of the dog and cat. Clinical and histopathologic diagnosis. 2nd ed. London, Blackwell Science, 2005, pp. 216-210.
11. Pin, D, Bensignor E, Carlotti, DN, Cadiergues MC. Localised sarcoptic mange in dogs: a retrospective study of 10 cases. The Journal of Small Animal Practice; 2006, 47(10): 611-614.
12. Bourdeau P, Blumstein P, Ibisch C. Treatment of sarcoptic mange in the dog with milbemycin oxime: comparison of four protocols. In Proceedings of the 14th Annual Congress of the European Society of Veterinary Dermatology, Pisa, Italy,1997.
13. Leone F, Albanese F, Caporali C. Rognia sarcoptica con aspetti clinici simili alla scabbia crostosa ("scabbia norvegese") dell'uomo in 20 cani: aspetti clinici e parassitologici. Veterinaria; 2014, 28, (4): 41-45.
14. Walton SF, Beroukas D, Roberts-Thomson P, Currie BJ. New insights into disease pathogenesis in crusted (Norwegian) scabies: the skin immune response in crusted scabies. Br j Dermatol; 2008, 158(6):1247-55.
15. Arlian LG, Morgan MS, Rapp CM, Vyszynski-Moher DL. The development of protective immunity in canine scabies; Vet Parasitol; 1996, 62 (1-2):133-42.
16. Mueller RS, Bettenay SV, Shipstone M. Value of

- the pinnal-pedal scratch reflex in the diagnosis of canine scabies. *Veterinary Record*; 2001; 148:621-623.
17. Lower KS, Medleau LM, Hnilica K, Bigler B. Evaluation of an enzyme-linked immunosorbant assay (ELISA) for the serological diagnosis of sarcoptes mange in dogs. *Vet Dermatol*; 2001; 12 (6): 315-320.
 18. Samer Angelone-Alasaad, AnnaRita Molinar Min1, Mario Pasquetti, Abdulaziz N. Alagaili, Stefano D'Amelio, Federica Berrilli, Vincent Obanda, Mohamed A. Gebely, Ramón C. Soriguer and Luca Rossi. Universal conventional and real-time PCR diagnosis tools for *Sarcoptes scabiei* Parasites & Vectors (2015) 8:587.
 19. Mellanby, K. The development of symptoms, parasite infestation and immunity in human scabies. *Parasitology*, 1944 35: 197-206.
 20. Arlian LG, Morgan MS. Serum antibody to *Sarcoptes scabiei* and house dust mite prior to and during infestation with *S. scabiei*. *Vet. Parasitol*; 2000, 90:315-326.
 21. Arlian LG, Morgan, MS, Vyszinski-Moher DL, Stemmer BL. *Sarcoptes scabiei*: The circulating antibody response and induced immunity to scabies. *Exp. Parasitol*; 1994; 78:51-63 78.
 22. Elder BL, Arlian LG, Morgan MS. *Sarcoptes scabiei* (Acari: Sarcoptidae) mite extract modulates expression of cytokines and adhesion molecules by human dermal microvascular endothelial cells. *J Med Entomol*; 2006, 43(5):910-915.
 23. Mullins JS, Arlian LG, Morgan MS. Extracts of *Sarcoptes scabiei* De Geer downmodulate secretion of IL-8 by skin keratinocytes and fibroblasts and of GM-CSF by fibroblasts in the presence of proinflammatory cytokines. *J. Med. Entomol*; 2009; 46:845-851.
 24. Cote NM, Jaworski DC, Wasala NB, Morgan MS, Arlian LG. Identification and expression of macrophage migration inhibitory factor in *Sarcoptes scabiei*. *Exp Parasitol*; 2013, 135(1):175-81.
 25. Morgan MS, Arlian LG, Markey MP. *Sarcoptes scabiei* mites modulate gene expression in human skin equivalents. *PLOS ONE* (Seriada en línea) 2013; 8(8): e71143. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3733868/> Consultado en Noviembre 2016.
 26. Morgan MS, Arlian LG. Response of Human Skin Equivalents to *Sarcoptes scabiei*. *J Med Entomol*; 2010, 47(5): 877-883.
 27. Arlian LG, Vyszinski-Moher DL, Rapp CM, Hull BE. Production of IL-1 alpha and IL-1 beta by human skin equivalents parasitized by *Sarcoptes scabiei*. *J Parasitol*; 1996, 82(5), 719-723.
 28. Walton SF. The immunology of susceptibility and resistance to scabies. *Parasite Immunology*; 2010, 32:532-540.
 29. Falk ES. Serum immunoglobulin values in patients with scabies. *Br J Dermatol*; 1980, 102 (1): 57-61
 30. Thoday, K.L. Serum immunoglobulin concentrations in canine scabies. *Veterinary Dermatology Volume 2. Proceedings of the Second World Congress of Veterinary Dermatology*, Montreal, Canada, May 1992, 211-227.
 31. Roberts LJ, Huffam SE, Walton SF, Currie BJ. Crusted scabies: clinical and immunological findings in seventy-eight patients and a review of the literature. *J Infect* 2005; 50: 375-381.
 32. Walton SF, Pizzutto S, Slender A, Viberg L, Holt D, Hales BJ, Kemp DJ, Currie BJ, Rolland JM, O'Hehir R. Increased allergic immune response to *Sarcoptes scabiei* antigens in crusted versus ordinary scabies. *Clin Vaccine Immunol*; 2010, 17 (9): 1428-1238.
 33. Skerratt LF. Cellular response in the dermis of common wombats (*Vombatus Ursinus*) infected with *Sarcoptes scabiei* var. *wombat*. 2003. *J Wildl Dis*; 39 (1):193-202.
 34. Arlian LG, Rapp CM, Morgan MS. Resistance and immune response in scabies-infested hosts immunized with *Dermatophagoides* mites. *Am J Trop Med Hyg*; 1995. 52(6):539-45.
 35. Kidd P. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. *Altern Med Rev*; 2003. 8(3): 223-46.
 36. Singh SK, Dimri U, Sharma B, Saxena M, Kumari P. Assessment of the cytokine profile in peripheral blood mononuclear cells of naturally *Sarcoptes scabiei* var. *canis* infested dogs. *Veterinary parasitology*; 2014. 206:253-257.
 37. Lalli PN, Morgan MS, Arlian LG. Skewed TH1/TH2 immune response to *Sarcoptes scabiei* *Journal of Parasitology*; 2004. 90(4):711-714.
 38. Arlian LG, Morgan MS, Estes SA, Walton SF, Kemp DJ, Currie BJ. Circulating IgE in patients with ordinary and crusted scabies. *J Med Entomol*; 2004, 41(1):74-7.
 39. Betteli E, Korn T, Kuchel VK. Th17: the third

- member of the effector T cell Trilog. *Curr Opin Immunol*; 2007 Dec. 19(6): 652-7.
40. Liu X, Walton SF, Murray HC, King M, Kelly A, Holt DC, Currie BJ, McCarthy JS, Mounsey KE. Crusted scabies is associated with increased IL-17 secretion by skin T cells. *Parasite Immunol*; 2014, 36(11):594-604.
 41. Feather L, Goigh K, Flynn RJ, Elsheikha HM. A retrospective investigation into risk factors of sarcoptic mange in dogs. *Parasitol Res*; 2010 107(2):279-83.
 42. Downs AM, Harvey I, Kennedy CT. The epidemiology of head lice and scabies in the UK. *Epidemiol Infect*; 1999, 122(3): 471-477.
 43. Lassa S, Campbell MJ, Bennett CE. Epidemiology of scabies prevalence in the U.K. from general practice records. *Br J Dermatol*; 2011, 164(6):1329-34.
 44. Millard LG. Norwegian scabies developing during treatment with fluorinated steroid therapy (abstract). *Acta Derm Venereol*; 1977, 57(1):86-8.
 45. Binić I, Janković A, Jovanović D, Ljubenović M. Crusted (Norwegian) Scabies Following Systemic and Topical Corticosteroid Therapy. *J Korean Med Sci*; 2010, 25(1):188-91.
 46. Souza C, Torres S, Koch S, Rendahl A, Verocai G. Can immunosuppressive therapy facilitate the diagnosis and affect the clinical signs of canine scabies? A retrospective study of 79 cases. *Vet Dermatol*; 2016 27(3):160-e40.
 47. Anderson RK. Norwegian scabies in a dog a case report. *Journal of the American Animal Hospital Association*(abstract); 1981, 17(1): 101-104.
 48. Duclos DD, Jeffers JG, Shanley KJ. Prognosis for treatment of adult-onset demodicosis in dogs: 34 cases (1979-1990). *J Am Vet Med Assoc*; 1994, 15, 204(4):616-619.
 49. Jackson HA. A case of concurrent *Sarcoptes scabiei* infestation and hypothyroidism in a dog. *Vet Dermatol*; 1995, 6, (1) :21-25.

• 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 Santana² MV, Dip. Medicina; Carlos Carrión³ 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.”

